

# Médecine personnalisée pour le CBNPC : un modèle de décision de concertation multidisciplinaire

*Precision medicine in non-small-cell lung cancer: a decision model  
for multidisciplinary board*

C. Mascaux<sup>\*,\*\*</sup>, G. Pamart<sup>\*</sup>

RÉSUMÉ

» Jusqu'à récemment, la décision thérapeutique pour les patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire était basée sur la différenciation entre les cancers à petites cellules et non à petites cellules ainsi que l'étendue de la maladie. L'ère de la médecine personnalisée a révolutionné la démarche décisionnelle pour nos patients depuis 2009. La sélection des traitements pour les patients atteints de cancer bronchopulmonaire nécessite la recherche dans la tumeur d'anomalies moléculaires qui permettent de prédire la sensibilité à des traitements ciblant ces anomalies. Cette approche a pour but d'assurer que le patient ait le plus de chances possible de bénéficier du traitement. Tout récemment, l'immunothérapie est devenue un nouveau standard pour nos patients dès la 1<sup>re</sup> ligne, multipliant les choix thérapeutiques potentiels pour ces patients. La décision thérapeutique repose sur la réunion multidisciplinaire, intégrant des facteurs tumoraux et des caractéristiques du patient.

**Mots-clés :** Médecine personnalisée – Cancer du poumon non à petites cellules – Thérapie ciblée – Immunothérapie.

SUMMARY

Until recently, the therapeutic decision for patients with bronchopulmonary cancer was based on the differentiation between small-cell and non-small-cell cancers and the extent of the disease. The era of personalized medicine has revolutionized the decision-making process for our patients since 2009. The selection of treatments for patients with bronchopulmonary cancer currently requires the search for molecular abnormalities in the tumor which make it possible to predict sensitivity to treatments targeting these anomalies. The aim of this approach is to ensure that the patient is as likely as possible to benefit from the treatment. Most recently, immunotherapy has become a new standard for our patients from the first line, increasing the potential therapeutic choices for these patients. The therapeutic decision for these patients is based on a multidisciplinary board, integrating tumor factors and patient characteristics.

**Keywords:** Precision medicine – Non-small-cell lung cancer – Targeted therapy – Immunotherapy.

Le cancer bronchopulmonaire est la première cause de décès par cancer dans le monde. Deux formes histologiques principales se distinguent : le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), le plus fréquent (85 %), et le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) (15 %). Jusqu'à récemment, la décision thérapeutique était basée sur ces 2 types et le stade de la maladie. Pour les CBNPC de stade I à III-A, le traitement principal est la résection chirurgicale à visée curative, qui obtient des taux de survie de 23 à 89 % [1]. À l'exception des cas de stade I, il est recommandé d'y

associer de la chimiothérapie adjuvante, pour un bénéfice en survie à 5 ans de l'ordre de 5 % [2]. Les CBNPC localement avancés (stades III-B et III-C) sont traités par une combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie [3]. Encore récemment, le seul traitement systémique pour les CBNPC métastatiques (stade IV) était la chimiothérapie. Au cours de ces 10 dernières années, la médecine de précision pour les patients atteints de CBNPC a multiplié les options et complexifié les décisions thérapeutiques en réunion de concertation multidisciplinaire (RCP) pour ces patients.

\* Service de pneumologie, hôpitaux universitaires de Strasbourg, France.  
\*\* Inserm IRFAC UMR\_S1113, université de Strasbourg.

## Première révolution : la médecine personnalisée basée sur le profil moléculaire de la tumeur

### Mutations du gène EGFR : apparition des thérapies ciblées

En 2005, des mutations dans le domaine tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermoïde (EGFR) ont été découvertes, qui activent le récepteur de manière constitutive. Les plus fréquentes sont des délétions de l'exon 19 ( $\Delta E746-A750$ ) et des mutations ponctuelles de l'exon 21 (L858R). Elles sont presque exclusivement détectées dans les adénocarcinomes, et très rarement dans les carcinomes épidermoïdes (uniquement chez des non-fumeurs). Ces mutations sont plus fréquemment détectées chez les femmes que chez les hommes, chez les Asiatiques que dans les autres ethnies et chez les non-fumeurs que chez les fumeurs [4]. Des inhibiteurs spécifiques ciblant EGFR ont été développés : les inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) d'EGFR. L'efficacité des ITK d'EGFR ont été testés spécifiquement chez les patients présentant un CBNPC avec une mutation [5]. Dans l'étude IPASS [6], un ITK d'EGFR (géfinitib) était comparé à la chimiothérapie en 1<sup>re</sup> ligne thérapeutique chez les patients présentant un CBNPC avec ou sans mutation activatrice d'EGFR. En cas de détection d'une mutation activatrice, l'ITK d'EGFR est préférable à la chimiothérapie : le taux de réponse est de 71 % avec le géfinitib, versus 47 % avec la chimiothérapie à base de sels de platine, et la médiane de survie sans progression est de 9,5 et 6,3 mois, respectivement. À l'inverse, dans le groupe de patients dont la tumeur ne présente pas de mutation d'EGFR, la chimiothérapie était plus efficace que le traitement anti-EGFR (taux de réponse : 24 versus 1 %, respectivement).

Les résultats de l'étude IPASS ont révolutionné nos concepts thérapeutiques, en démontrant pour la première fois que la présence d'une anomalie moléculaire devait guider les choix thérapeutiques pour nos patients. Ensuite, la supériorité des ITK d'EGFR de 1<sup>re</sup> génération, l'erlotinib ou le géfinitib, ou de celui de 2<sup>e</sup> génération, l'afatinib, a été confirmée par plusieurs études démontrant de manière systématique que, pour les patients atteints d'un CBNPC avec une mutation dans le récepteur d'EGFR, le traitement de 1<sup>re</sup> ligne par ITK d'EGFR est le plus efficace. Toutefois, pour les patients dont les cellules tumorales ne portent pas cette mutation, la chimiothérapie reste le traitement standard [6-14]. Ces 3 inhibiteurs d'EGFR ont donc été approuvés et recommandés en 1<sup>re</sup> ligne thérapeutique pour les CBNPC avec une mutation sensibilisante dans

la tyrosine kinase d'EGFR. Par conséquent, à partir de ce moment, la recherche des mutations d'EGFR a été recommandée chez tout patient avec un CBNPC de stade avancé de type non épidermoïde.

### Mutations du gène EGFR : mécanisme de résistance aux thérapies ciblées

Nous avons ensuite été confrontés au fait que malgré le taux de réponse élevé aux ITK d'EGFR, tous les patients atteints d'un CBNPC avec mutation d'EGFR deviennent résistants au traitement. Les mécanismes biologiques qui sont responsables de cette résistance ont été étudiés [15]. Dans environ 50 % des cas, la résistance est liée à l'apparition d'une mutation T790M dans l'exon 20 du gène EGFR, qui induit un blocage stérique du site de fixation des ITK d'EGFR de 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> génération [16]. Une 3<sup>e</sup> génération d'ITK d'EGFR avec une forte liaison au site de l'ATP même en présence de la mutation T90M a été mise au point, et l'un d'entre eux, l'osimertinib, s'est montré supérieur à la chimiothérapie en présence de la mutation T790M sur les CBNPC résistants aux ITK d'EGFR de 1<sup>re</sup> et de 2<sup>e</sup> génération [17]. Parmi les autres mécanismes de résistance aux ITK d'EGFR de 1<sup>re</sup> et de 2<sup>e</sup> génération, une transformation histologique en carcinome bronchique à petites cellules peut être observée et traitée par la combinaison d'une chimiothérapie à base de sel de platine et d'étoposide. Finalement, la résistance peut être due à l'activation d'une voie biologique parallèle, par exemple via une mutation de KRAS ou une amplification de c-MET ou de HER2. Certaines de ces anomalies moléculaires acquises lors de la résistance peuvent bénéficier de traitements ciblés.

Par conséquent, afin de prendre la décision thérapeutique adaptée au profil de résistance de la tumeur, il est devenu nécessaire de réaliser à nouveau des analyses moléculaires lors de la rechute. La recherche de la mutation T790M peut se faire soit sur une biopsie tumorale soit sur du plasma [18]. On réalise généralement une analyse de l'ADN plasmatique d'abord, et, si celle-ci ne met pas en évidence de mutation T790M, une biopsie tissulaire est nécessaire pour exclure un faux résultat négatif de l'analyse sanguine ou mettre en évidence un autre mécanisme de résistance. Si cette mutation est présente, le traitement recommandé est l'osimertinib. Sinon, les traitements varient selon le mécanisme mis en évidence : par exemple, un anti-MET en cas d'amplification de MET.

Dans le cas où les patients reçoivent l'osimertinib en 2<sup>e</sup> ligne de traitement, les mécanismes de résistance ont également été étudiés [19-21] et consistent principalement en l'apparition de nouvelles mutations d'EGFR, principalement la mutation C797X (avec persis-

tance de T790M), ou bien l'activation de voies métaboliques parallèles (souvent avec perte de T790M). Dans ce dernier cas, des traitements ciblés contre ces voies doivent être proposés quand c'est possible. Pour la mutation de C797X, des ITK de 1<sup>re</sup> ou de 2<sup>e</sup> génération peuvent être utilisés en association avec l'osimertinib quand les mutations C797X et T790M se produisent sur des allèles différents [22, 23]. Donc, en 3<sup>e</sup> ligne, le traitement peut également être guidé par les résultats des analyses des mécanismes de résistance.

Plus récemment, le rôle de l'osimertinib a été comparé à celui des ITK de 1<sup>re</sup> génération dès la 1<sup>re</sup> ligne thérapeutique, et l'osimertinib s'est avéré supérieur aux ITK d'EGFR de 1<sup>re</sup> génération, non seulement pour le taux de réponse et la médiane de survie sans progression, mais également sur le plan de la tolérance et, surtout, de la survie, avec un gain de 7 mois de médiane de survie [24]. Ainsi, le remboursement de l'osimertinib en 1<sup>re</sup> ligne thérapeutique pour les patients avec un CBNPC avancé présentant une mutation sensibilisatrice d'EGFR devrait être entériné prochainement. À nouveau, les mécanismes de résistance après un traitement par osimertinib en 1<sup>re</sup> ligne sont étudiés et sont différents de ceux observés avec l'osimertinib en 2<sup>e</sup> ligne, avec une activation plus fréquente des voies métaboliques parallèles et jamais de mutation T790M [21]. En 2<sup>e</sup> ligne après l'osimertinib, il sera donc également important de rechercher le mécanisme de résistance pour choisir le traitement le plus adapté.

### Réarrangements du gène ALK

Après la découverte des mutations d'EGFR et le développement de la médecine personnalisée sur la base de la présence de cette anomalie et de l'existence de médicaments la ciblant, d'autres anomalies moléculaires "actionnables" ont été mises en évidence et sont actuellement à rechercher pour adapter la décision thérapeutique. En 2007, le réarrangement du gène *ALK* (*anaplastic lymphome kinase*) a été identifié comme un autre biomarqueur prédictif de l'efficacité de certains traitements ciblés [25]. Les réarrangements chromosomiques du gène *ALK*, le plus souvent par inversion du bras court du chromosome 2, sont responsables de la synthèse d'une protéine de fusion constitutivement activée. La prévalence des réarrangements d'*ALK* est de 2-7 % parmi les patients avec un CBNPC [26]. Ils sont plus fréquents chez les non-fumeurs et chez les patients jeunes, et dans les adénocarcinomes que dans les autres types histologiques de CBNPC [27]. Le premier ITK d'*ALK* développé a été le crizotinib, qui s'est montré significativement plus efficace que la chimiothérapie pour les patients avec un CBNPC présentant un réarran-

gement d'*ALK* en 2<sup>e</sup> ligne dans l'étude Profile 1007 [28] puis en 1<sup>re</sup> ligne dans l'étude Profile 1014 [29]. Plus récemment, des ITK d'*ALK* de 2<sup>e</sup> et de 3<sup>e</sup> génération ont été développés, qui ont montré leur supériorité sur la chimiothérapie après échec du crizotinib chez les patients atteints d'un CBNPC avec réarrangement d'*ALK*: le céritinib [30], l'alectinib [31], le brigatinib [32] et le lorlatinib [33]. Les ITK d'*ALK* de 2<sup>e</sup> génération ont été testés en 1<sup>re</sup> ligne thérapeutique et montrent, pour le céritinib, un bénéfice en survie par rapport à la chimiothérapie [34] et, pour l'alectinib, par rapport au crizotinib [35]. Tout comme pour la mutation d'EGFR, la recherche du réarrangement d'*ALK* doit donc désormais être réalisée au diagnostic pour choisir la 1<sup>re</sup> ligne thérapeutique chez tous les patients avec un CBNPC non épidermoïde de stade avancé. Lorsque ces tumeurs présentent un réarrangement d'*ALK*, le crizotinib, le céritinib ou l'alectinib peuvent être prescrits en 1<sup>re</sup> ligne thérapeutique.

Des mécanismes de résistance ont été identifiés chez les patients présentant un CBNPC avec un réarrangement d'*ALK* et traités par ITK d'*ALK* [36]. Comme pour EGFR, il existe 2 mécanismes de résistance principaux: sur la cible et en dehors de la cible. Pour les premiers, des mécanismes dépendant d'*ALK* via des mutations secondaires ont été mis en évidence. Ces mutations sont nombreuses et varient selon l'ITK qui a été utilisé. Par ailleurs, les différents ITK ne sont pas efficaces sur toutes les mutations: par exemple, la mutation G1202R est résistante à tous les ITK d'*ALK*, sauf le lorlatinib. Pour les seconds, ils impliquent des activations d'autres voies métaboliques. Il n'est pas recommandé de tester les mutations d'*ALK* ou les autres mécanismes de résistance pour prescrire le traitement de 2<sup>e</sup> ligne lorsqu'un CBNPC avec un réarrangement d'*ALK* progresse, mais les résultats de ces analyses peuvent néanmoins être très utiles aux choix thérapeutiques lors de la décision pluridisciplinaire.

### Autres mutations

D'autres cibles moléculaires ont été identifiées dans les adénocarcinomes bronchiques, dont certaines peuvent être inhibées par des traitements ciblés: les réarrangements de *ROS1* [37, 38], de *RET* [39-41] et de *NTRK* [42], les mutations de *BRAF* [43-45], de *HER2* [46] et de l'exon 14 de *MET* [47]. Des molécules ont l'AMM pour cibler les fusions de *ROS1* et les mutations de *BRAF*; par conséquent, ces anomalies doivent être recherchées aussi chez les patients avec un CBNPC non épidermoïde de stade avancé pour prendre la décision de 1<sup>re</sup> ligne thérapeutique. Si possible, il est utile de rechercher aussi les fusions de *RET*, les mutations de *HER2* et de

**Tableau.** Thérapies ciblées disponibles en France dans les CBNPC.

Altération	Molécule	Indication	Dispositif	
EGFR 11 %	Activatrice	Géfitinib	Monothérapie chez les adultes dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de la tyrosine kinase d'EGFR	AMM
		Erlotinib	En 1 <sup>re</sup> ligne de traitement dans les formes localement avancées ou métastatiques de CBNPC chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR	AMM
		Afatinib	Patients adultes naïfs d'ITK anti-EGFR atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique qui présente une mutation activatrice de l'EGFR	AMM
	T790M	Osimertinib	En monothérapie dans le traitement de 1 <sup>re</sup> ligne des patients adultes atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR	AMM NR
			En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M	AMM
ALK 4 %	Crizotinib	En 1 <sup>re</sup> ligne de traitement chez les patients adultes ayant un CBNPC ALK+ et avancé	AMM	
	Céritinib	En 1 <sup>re</sup> ligne de traitement dans le CBNPC avancé ALK+ chez les patients adultes	AMM	
		Dans le traitement du CBNPC avancé ALK+ chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib	AMM	
	Alectinib	En 1 <sup>re</sup> ligne de traitement chez les patients adultes ayant un CBNPC ALK+	AMM	
		Dans le traitement du CBNPC avancé ALK+ chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib	AMM	
	Brigatinib	CBNPC avancé présentant un réarrangement du gène ALK (ALK+) et patients pré-traités par crizotinib	ATUc	
	Lorlatinib	En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC ALK+ dont la maladie a progressé après : • alectinib ou céritinib comme premier traitement par un ITK d'ALK • crizotinib et au moins 1 autre ITK d'ALK	ATUn	
ROS1 1 %	Crizotinib	En 1 <sup>re</sup> ligne, dans le traitement du CBNPC au stade avancé avec un réarrangement de ROS1	AMM	
RET 2 %	Loxo-292	CBNPC avancé avec réarrangement de RET(+) ayant progressé après chimiothérapie cytotoxique par un doublet de platine	ATUn	
	Cabozantinib	Hors AMM (cancer du rein et cancer du foie)	Hors AMM	
	Vandétanib	Hors AMM (cancer médullaire de la thyroïde)	Hors AMM	
BRAF V600 2 %	Dabrafénib	En association avec le tramétinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600	AMM NR*	
	Tramétinib	En association avec le dabrafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600	AMM NR*	
NTRK 1 %	Larotrectinib	En monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une fusion du gène NTRK : • ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et • lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante	AMM	
MET Mutation exon 14 2 %	Capmatinib	CBNPC avancé ou métastatique porteur d'une mutation de c-MET affectant l'exon 14 chez les patients ayant déjà reçu une 1 <sup>re</sup> ligne de traitement et non éligibles à un essai clinique en cours en France	ATUn	
	Crizotinib	Hors AMM (CBNPC ALK+ ou ROS1+)	Hors AMM	

AMM : autorisation de mise sur le marché et remboursement dans l'indication ; AMM NR : autorisation de mise sur le marché et non-remboursement dans l'indication précisée ; ATUc : autorisation temporaire d'utilisation de cohorte ; ATUn : autorisation temporaire d'utilisation nominative ; hors AMM : hors autorisation d'utilisation, sur avis d'une RCP moléculaire régionale.

\* Non remboursé en 1<sup>re</sup> ligne ; remboursement en 2<sup>e</sup> ligne après échec d'une chimiothérapie ou immunothérapie (avis de la commission de la transparence de la HAS du 8 janvier 2020).

l'exon 14 de *MET*, car des traitements hors AMM, en compassionnel ou dans le cadre d'essais thérapeutiques, peuvent être proposés. Le **tableau** décrit les thérapies ciblées disponibles en France.

## Deuxième révolution thérapeutique : l'activation de la réponse immune par les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire

### Développement de l'immunothérapie

Les cellules cancéreuses pulmonaires ont la capacité d'échapper au système immunitaire par plusieurs mécanismes complexes, dont l'activation de signaux inhibiteurs de la réponse immunitaire antitumorale. Les lymphocytes T cytotoxiques sont des acteurs majeurs de la réponse immunitaire antitumorale [48]. Cette réponse immunitaire peut être bloquée par des signaux inhibiteurs, dont le récepteur PD-1 (*programmed cell death 1*) à la surface des lymphocytes T cytotoxiques et son ligand, le PD-L1 (*programmed cell death ligand 1*), à la surface des cellules cancéreuses [49]. Après avoir montré une efficacité exceptionnelle contre les mélanomes, les anti-PD-1 et les anti-PD-L1 ont également été testés dans le traitement des CBNPC. Trois molécules, le nivolumab [50, 51], le pembrolizumab [52] et l'atézolizumab [53], anticorps monoclonaux ciblant, pour les 2 premiers, le PD-1 et, pour le dernier, le PD-L1, ont été testés en 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> ligne thérapeutique dans les CBNPC métastatiques après échec d'une chimiothérapie à base de sel de platine.

Ces 3 inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) ont montré non seulement une meilleure efficacité mais aussi une meilleure tolérance en monothérapie que le docétaxel et ont donc obtenu l'AMM à partir de la 2<sup>e</sup> ligne thérapeutique dans les CBNPC de stade avancé. Comme l'étude KEYNOTE-010 [52], qui a comparé le pembrolizumab en monothérapie au docétaxel dans cette indication, s'adressait uniquement à des patients exprimant le PD-L1 sur au moins 1 % des cellules tumorales, la prescription du pembrolizumab est liée à cette condition, mais ce n'est pas le cas du nivolumab ni de l'atézolizumab, qui peuvent être prescrits indépendamment de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales.

L'avènement de ces nouvelles molécules a entraîné la découverte de nouveaux profils de toxicité. En effet, si en général les toxicités tous grades confondus sont beaucoup moins importantes avec l'immunothérapie qu'avec la chimiothérapie, les ICI provoquent en revanche des réactions auto-immunes diverses, parmi lesquelles des dysthyroïdies, des hypophysites, des

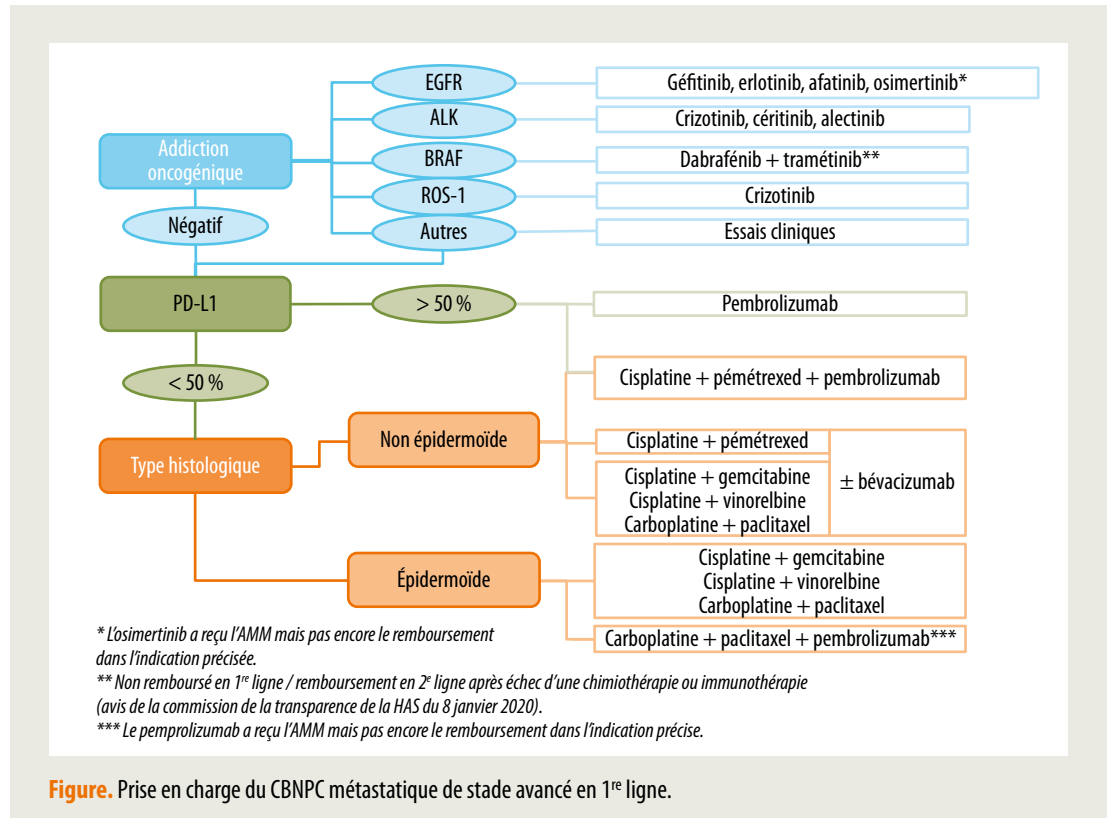
hépatites, des pancréatites, des pathologies dermatologiques ou des pneumopathies interstitielles. Ces effets indésirables peuvent être sévères et nécessitent une prise en charge multidisciplinaire. Des RCP dédiées à leur gestion et rassemblant oncologues, internistes et spécialistes d'organes ont été mises en place [54].

### L'immunothérapie en 1<sup>re</sup> ligne

À la suite de leur succès après doublet de chimiothérapie à base de platine, les ICI ont été testés en 1<sup>re</sup> ligne thérapeutique dans les CBNPC de stade avancé. Le pembrolizumab en monothérapie a montré sa supériorité sur la chimiothérapie en 1<sup>re</sup> ligne chez les patients atteints de CBNPC avec expression de PD-L1 par au moins 50 % des cellules tumorales et est remboursé actuellement dans cette indication [55]. Mais désormais, l'utilisation des ICI s'est élargie en 1<sup>re</sup> ligne pour les CBNPC également aux patients dont la tumeur exprime PD-L1 à moins de 50 %. Tant pour les CBNPC de stade avancé épidermoïdes que pour les non-épidermoïdes, un bénéfice significatif en survie globale a été montré dans une étude comparant l'association du pembrolizumab et du doublet de platine à la chimiothérapie seule dès la 1<sup>re</sup> ligne thérapeutique, et ce, indépendamment de l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales [56]. L'association du pembrolizumab avec la chimiothérapie est désormais remboursée en 1<sup>re</sup> ligne thérapeutique pour les CBNPC de stade avancé de type non épidermoïde. Ce sera vraisemblablement le cas également dans quelques mois pour ceux de type épidermoïde. Par conséquent, en plus de la recherche des anomalies moléculaires ciblables par des ITK, l'expression de PD-L1 est également évaluée de manière systématique pour tous les CBNPC de stade avancé.

### Conclusion et perspectives

La découverte des anomalies moléculaires actionnables par des ITK et, ensuite, celle des ICI ont révolutionné la prise en charge des CBNPC métastatiques (**figure, p. 34**). Les options thérapeutiques sont donc multiples pour nos patients et reposent des caractéristiques biologiques de la tumeur qui sont analysées dès le diagnostic. Actuellement, les CBNPC non épidermoïdes, mais également les CBNPC d'une autre histologie survenant chez un non-fumeur, doivent être analysés à la recherche de la présence d'une mutation d'EGFR ou de BRAF et d'un réarrangement du gène ALK ou de ROS1. Les patients présentant une de ces anomalies doivent recevoir une thérapie ciblée spécifique dès la 1<sup>re</sup> ligne thérapeutique. Des traitements ciblés



sont également disponibles pour les fusions de *RET*, de *NTRK*, les mutations de l'exon 14 de *MET* et de *HER2*, et ils devraient donc être testés également si possible. La décision en RCP se base sur les recommandations nationales et internationales et prend en considération l'histologie et le stade, la biologie moléculaire, la ligne de traitement et, le cas échéant, la séquence éventuellement, les traitements disponibles (ATU, post-ATU, AMM, remboursement et hors AMM) et la possibilité d'inclure le patient dans un essai thérapeutique. Mais la décision thérapeutique en RCP intègre également le contexte clinique avec, notamment, l'état général du patient, son âge, la présence de métastases cérébrales ou d'autres métastases menaçantes, les symptômes, la rapidité d'évolution, les effets indésirables potentiels, les comorbidités et les comédications, dont les corticoïdes susceptibles de diminuer l'efficacité des ICI. En particulier, les patients inclus dans les essais thérapeutiques sont sélectionnés sur la base de critères très restrictifs qui ne correspondent qu'à une minorité des patients que nous traitons, et il est donc nécessaire, pour tous les patients qui ne répondent pas aux critères des études, de faire des choix adaptés sur la base des résultats des études en vie réelle et, aussi, de notre expérience clinique. C'est pour ces patients que les décisions de RCP sont les plus complexes.

À court terme, nous devrions voir les questions et les possibilités continuer à se multiplier. Pour les patients atteints d'un CBNPC de stade avancé avec une anomalie moléculaire ciblable, après traitement par ITK et à la suite des modifications des séquences, nous aurons de nouveaux biomarqueurs et des traitements ciblés pour les nouveaux mécanismes de résistance. Il serait aussi utile de sélectionner a priori les patients réfractaires aux ITK et ceux qui rechuteront rapidement. Aussi dans le cadre de l'immunothérapie, peu de sélection des patients existe aujourd'hui, si ce n'est l'expression de PD-L1 pour les indications du pembrolizumab en 2<sup>e</sup> et en 1<sup>re</sup> ligne thérapeutique pour les CBNPC de stade avancé. Nous espérons donc que des biomarqueurs et des critères cliniques nous permettront de mieux sélectionner les patients candidats aux anti-PD-L1 et anti-PD-1. Des combinaisons d'ICI avec d'autres molécules, incluant d'autres molécules d'immunothérapie, les ITK, les antiangiogéniques, vont probablement également voir le jour prochainement dans l'arsenal thérapeutique contre les CBNPC. Par ailleurs, les possibilités thérapeutiques vont également se diversifier pour les CBNPC aux stades plus précoces. L'immunothérapie gagne également en intérêt pour les CBNPC de stade plus précoce, notamment avec l'indication du durvalumab, un anticorps monoclonal

anti-PD-L1, en traitement de maintenance après une radiochimiothérapie pour les CBNPC localement avancés. Des résultats très prometteurs de l'utilisation de la combinaison des ICI avec la chimiothérapie en néoadjuvant ont été présentés et publiés. De nombreuses études en cours évaluent cette indication ainsi que la position des ICI en adjuvant dans les CBNPC résecables. Mais nous espérons que la médecine de précision nous permettra de mieux sélectionner les patients qui ont

besoin d'un traitement (néo)adjuvant et de prédire celui auquel ils seront sensibles.

La décision de RCP est donc complexe et multifactorielle dans le contexte de la médecine de précision et des thérapeutiques diverses dont nous disposons aujourd'hui pour nos patients. Elle va continuer de se complexifier et nécessite donc la connaissance des options thérapeutiques et l'expérience de leur utilisation pour prendre les meilleures décisions. ■

G. Pamart déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec l'article.

C. Mascaux déclare avoir des liens d'intérêts avec Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Roche, Kephren, Pfizer, Novartis et MSD.

## RÉFÉRENCES

- Goldstraw P et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(1):39-51.
- Tanaka F, Yoneda K. Adjuvant therapy following surgery in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Surg Today* 2016;46(1):25-37.
- Ettinger DS et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 4.2016. *J Natl Compr Cancer Netw* 2016;14(3):255-64.
- Gibault L et al. Biologie moléculaire et prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes du poumon. *Rev Pneumol Clin* 2014;70(1-2):47-62.
- Paez JG et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304(5676):1497-500.
- Mok TS et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57.
- Mitsudomi T et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(2):121-8.
- Maemondo M et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362(25):2380-8.
- Inoue A et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013;24(1):54-9.
- Zhou C et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12(8):735-42.
- Rosell R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239-46.
- Wu YL et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol* 2015;26(9):1883-9.
- Sequist LV et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3327-34.
- Wu YL 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(2):213-22.
- Camidge DR et al. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(8):473.
- Pao W et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005;2(3):e73.
- Jänne PA et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372(18):1689-99.
- Remon J et al. Osimertinib benefit in EGFR-mutant NSCLC patients with T790M-mutation detected by circulating tumour DNA. *Ann Oncol* 2017;28:784-90.
- Ramalingam S et al. Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study. *ESMO 2018: abstr. LBA50*.
- Papadimitrakopoulou V et al. Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study. *Ann Oncol* 2018;29:viii741.
- Schoenfeld AJ et al. Tissue-based molecular and histological landscape of acquired resistance to osimertinib given initially or at relapse in patients with EGFR-mutant lung cancers. *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):9028.
- Niederst MJ et al. The allelic context of the C797S mutation acquired upon treatment with third-generation EGFR inhibitors impacts sensitivity to subsequent treatment strategies. *Clin Cancer Res* 2015;21(17):3924-33.
- Arulanda S et al. Combination osimertinib and gefitinib in C797S and T790M EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2017;12(11):1728-32.
- Ramalingam S et al. Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2019;30:v914-5.
- Soda M et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448(7153):561-6.
- Barlesi F 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.
- Rodig SJ et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res* 2009;15(16):5216-23.
- Shaw AT et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(25):2385-94.
- Solomon BJ et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(23):2167-77.
- Shaw AT et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370(13):1189-97.
- Shaw AT et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:234-42.
- Kim DW et al. Brigatinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2490-8.
- Solomon BJ et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1654-67.
- Soria JC et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389:917-29.
- Peters S et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(9):829-38.
- Gainor JF et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov* 2016;6(10):1118-33.
- Shaw AT et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(21):1963-71.
- Mazières J 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.
- Sarfaty M et al. RET fusion lung carcinoma: response to therapy and clinical features in a case series of 14 patients. *Clin Lung Cancer* 2017;18(4):e223-32.
- Lin JJ et al. Clinical activity of alectinib in advanced RET-rearranged non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:2027-32.
- Yoh K et al. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5(1):42-50.
- Drilon A et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378(8):731-9.
- Planchard D et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(5):642-50.
- Hyman DM et al. Vemurafenib in multiple non-melanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2015;373(8):726-36.
- Planchard D 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.
- Mazières J et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. *Ann Oncol* 2016;27(2):281-6.
- Jorge SE et al. Responses to the multitargeted MET/ALK/ROS1 inhibitor crizotinib and co-occurring mutations in lung adenocarcinomas with MET amplification or MET exon 14 skipping mutation. *Lung Cancer* 2015;90(3):369-74.
- Aldarouish M, Wang C. Trends and advances in tumor immunology and lung cancer immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res* 2016;35(1):157.
- Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* 2012;366(26):2517-9.
- Borghaei H et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39.
- Brahmer J et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35.
- Herbst RS 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.
- Rittmeyer A 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.
- Champiat S et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27(4):559-74.
- Reck M et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-33.
- Gandhi L et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378(22):2078-92.