

Les algorithmes de prise en charge des cancers bronchiques avancés et métastatiques en 2020 : traitements de 1^{re} intention

Treatment algorithms for advanced and metastatic lung cancer in 2020: first-line management

N. Girard*

Les recommandations de prise en charge des cancers bronchopulmonaires avancés ou métastatiques évoluent. Nos algorithmes de prise en charge ont été modifiés avec la mise à disposition de l'immunothérapie, en situation métastatique pour les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) et à petites cellules (CBPC) en association avec la chimiothérapie dès la 1^{re} ligne thérapeutique. Cet article propose de discuter de ces nouveaux algorithmes thérapeutiques de 1^{re} ligne sur la base des recommandations récemment mises à jour de l'European Society of Medical Oncology [1] prenant en compte les AMM et les remboursements octroyés dans notre pays.

CBNPC : 1^{re} ligne en situation métastatique

Pour les CBNPC métastatiques, le choix de la 1^{re} ligne thérapeutique repose toujours principalement sur l'histologie tumorale. En situation d'histologie non épidermoïde, la recherche d'altérations oncogéniques ciblables constitue la 1^{re} étape, avec au minimum la nécessité d'un génotypage de l'*EGFR*, et la recherche de réarrangements d'*ALK* et de *ROS1*.

Altérations oncogéniques

➤ En cas de mutation de l'*EGFR* (figure 1), la prescription d'un inhibiteur de tyrosine kinase est

le standard de 1^{re} ligne. Les données de l'essai FLAURA [2] montrent que l'osimertinib apporte un bénéfice de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) par rapport aux inhibiteurs de 1^{re} génération, avec l'attribution récente d'une amélioration du service médical rendu (ASMR) III par la commission de la transparence [3], et un remboursement de l'osimertinib est maintenant acquis dans cette indication.

➤ En cas de réarrangement d'*ALK* (figure 1), les inhibiteurs de 2^e génération sont utilisés dès la 1^{re} ligne. Les résultats de l'essai ALEX justifient la prescription préférentielle de l'alectinib, avec un bénéfice en SSP par rapport au crizotinib [4]. Une alternative, évaluée positivement par la commission de la transparence (ASMR IV) en septembre 2020 sur la base de l'essai ALTA-1L, est le brigatinib [5]. Les données du céritinib, comparé à la chimiothérapie, montrent des résultats de SSP inférieurs à ceux rapportés avec ces 2 inhibiteurs [6].

➤ En situation de réarrangement de *ROS1* (figure 1), la prescription de crizotinib est basée sur les données d'essais de phase I/II non comparatifs [7, 8]. Un avis de la commission de la transparence permet l'accès au crizotinib sous réserve de la réalisation d'études comparatives, en 1^{re} ou 2^e ligne thérapeutique [9]. En situation de mutation de *BRAF* de type V600 (figure 1), l'association dabrafénib + tramétinib vient d'être évaluée favorablement par la commission de la transparence, avec une ASMR V conditionnée à l'obtention de données de vie réelle, mais uniquement en 2^e ligne thérapeutique [10].

© Correspondances en Onco-Thoracique 2020;1(1):45-9.

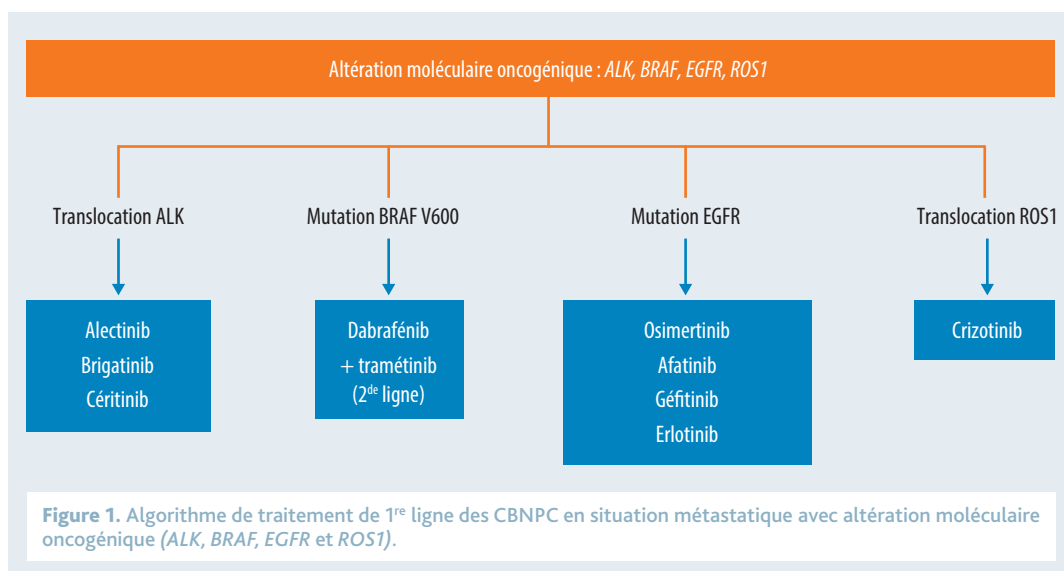
* Institut du thorax Curie Montsouris, institut Curie, Paris.

Points forts⁺⁺

- » Les recommandations de prise en charge des cancers bronchopulmonaires avancés ou métastatiques évoluent, et nos algorithmes de prise en charge ont été modifiés en 2020.
- » L'immunothérapie est disponible en situation métastatique pour les CBNPC et les CBPC en association avec la chimiothérapie dès la 1^{re} ligne thérapeutique.
- » L'immunothérapie représente un standard thérapeutique en traitement de consolidation après chimio-radiothérapie en situation localement avancée.

Mots-clés

Algorithme
Cancers bronchiques avancés ou métastatiques
Traitement de 1^{re} ligne



Absence d'altération oncogénique

En l'absence d'altération oncogénique (figure 2, p. 10), les facteurs décisionnels sont l'état général, les comorbidités et l'âge du patient. Le biomarqueur clé est l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales. Pour les patients avec un index de performance ECOG 0-1, 2 stratégies sont possibles :

- l'immunothérapie par pembrolizumab en monothérapie est un standard thérapeutique en cas d'expression de PD-L1 par au moins 50 % des cellules tumorales, sur la base des résultats des essais KEYNOTE-024 et 042 [11, 12] ;
- l'association sel de platine + pémétréxed + pembrolizumab est un standard quel que soit le niveau d'expression de PD-L1, sur la base des résultats de l'essai KEYNOTE-189 [13] ;
- le choix entre les 2 stratégies, en situation d'expression de PD-L1 \geq 50 %, est fondé sur l'évaluation du risque de toxicité additionnel de la chimiothérapie. L'association apporte une protection contre le risque de progression précoce durant les premiers mois de traitement ; la survie à long terme est identique dans les 2 stratégies. L'association chimiothérapie + pembrolizumab pourrait être réservée aux patients ayant un volume tumoral important, ou porteurs de lésions menaçantes en cas de progression tumorale.

Chez les patients dont l'état général est altéré, avec un indice de performance \geq 2, peu de données sont disponibles avec l'immunothérapie en 1^{re} ligne. Ces patients n'ont pas été inclus dans les essais thérapeutiques princeps. La chimiothérapie seule, à base de carboplatine, souvent associé au pémétréxed, constitue le traitement standard. De même, en cas de contre-indication de l'immunothérapie ou de métastases cérébrales symptomatiques, la chimiothérapie seule sera préférée. En l'absence de traitement par immunothérapie et de contre-indication, le bévécizumab peut être ajouté à la chimiothérapie, de type carboplatine + paclitaxel ou cisplatine + gemcitabine.

Carcinomes épidermoïdes : 1^{re} ligne en situation métastatique

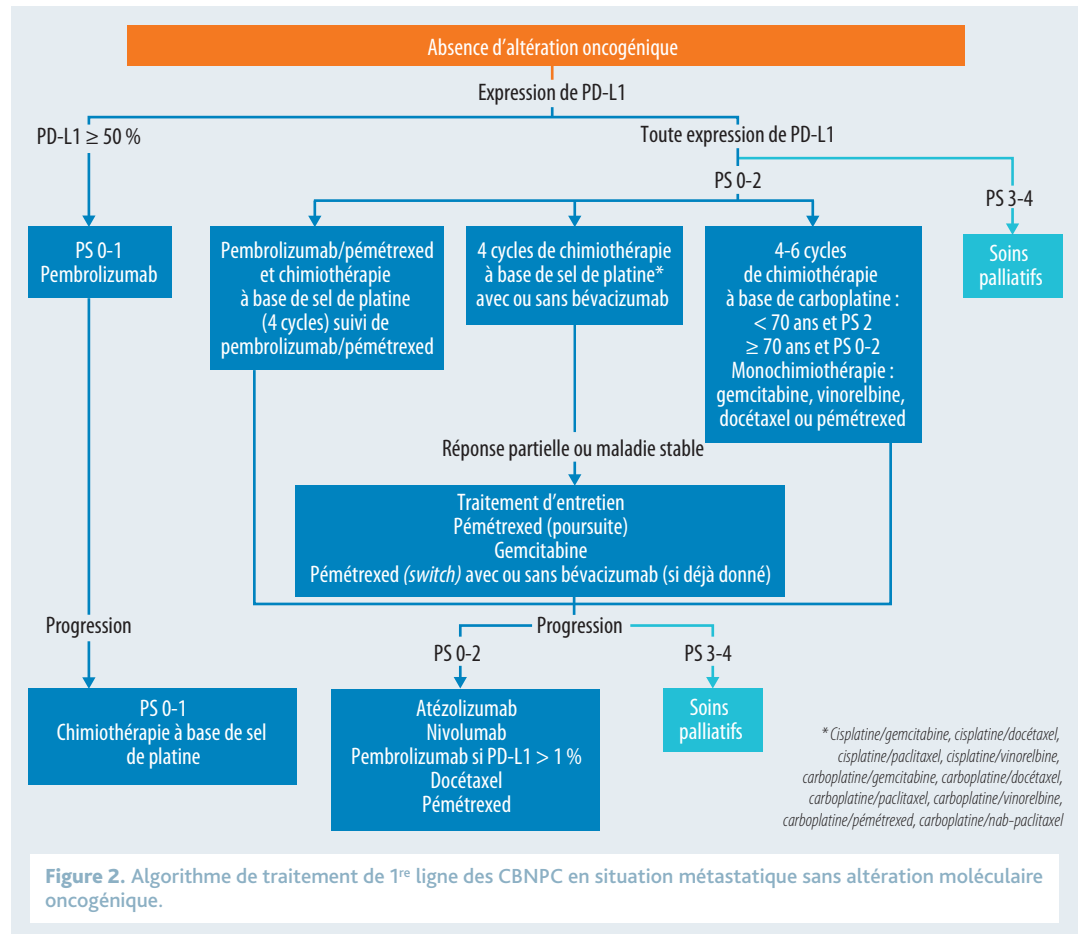
En situation de carcinome épidermoïde métastatique (figure 3, p. 11), la recherche d'altérations oncogéniques n'est pas pertinente, sauf pour les patients non fumeurs. Le traitement repose, pour les patients avec un indice de performance ECOG 0-1, dans le cadre des remboursements effectifs à la date de publication de cet article, sur le pembrolizumab en monothérapie en cas d'expression de PD-L1 par au moins 50 % des cellules

Highlights

- » Practice guidelines for the management of advanced or metastatic lung cancers are evolving and the algorithms for standard of care have been fully modified in 2020.
- » Immunotherapy is available for metastatic NSCLC and SCLC in combination with chemotherapy as 1st-line treatment.
- » Immunotherapy is standard as consolidation treatment after chemoradiotherapy in locally advanced, nonresectable non-small-cell lung cancer.

Keywords

Algorithm
Advanced or metastatic lung cancer
1st-line treatment



tumorales, sur la base des résultats des essais KEYNOTE-024 et 042 [11, 12]. Si l'expression de PD-L1 est plus faible, la chimiothérapie reste le standard, avec les associations de sels de platine et de gemcitabine, paclitaxel, voire vinorelbine en fonction des comorbidités et de l'âge du patient. L'essai KEYNOTE-407 a démontré le bénéfice de l'association d'une immunothérapie par pembrolizumab à une chimiothérapie par carboplatine + paclitaxel chez des patients avec un indice de performance ECOG 0 ou 1 dans cette situation [14]. Si une ASMR III a été donnée à cette association par la commission de la transparence [15], le remboursement n'était pas acquis à la date de publication de cet article.

tante, avec plusieurs protocoles de chimiothérapie possibles, associant sels de platine et étoposide, vinorelbine ou paclitaxel, et avec une dose totale de radiothérapie comprise entre 54 et 66 Gy [16]. Chez les patients dont la maladie ne progresse pas, en bon état général et avec des toxicités résiduelles de faible grade, le durvalumab en traitement de consolidation pendant 1 an reste le standard thérapeutique, sur la base des résultats de l'essai PACIFIC [17]. Une restriction de l'AMM du durvalumab conduit à exclure les patients dont la tumeur n'exprime pas le PD-L1 de cette stratégie [18]; une recommandation temporaire d'utilisation pourrait être ouverte afin de leur permettre d'accéder à un traitement par durvalumab.

CBNPC localement avancé non résecable

En situation de CBNPC localement avancé non résecable, la stratégie thérapeutique repose sur une chimioradiothérapie, préférentiellement concomi-

CBNPC : 1^{re} ligne

La majorité des patients atteints de CBPC sont diagnostiqués à un stade métastatique (figure 4). Dans cette situation, l'immunothérapie, par atézolizumab ou par durvalumab, associée à la chimio-

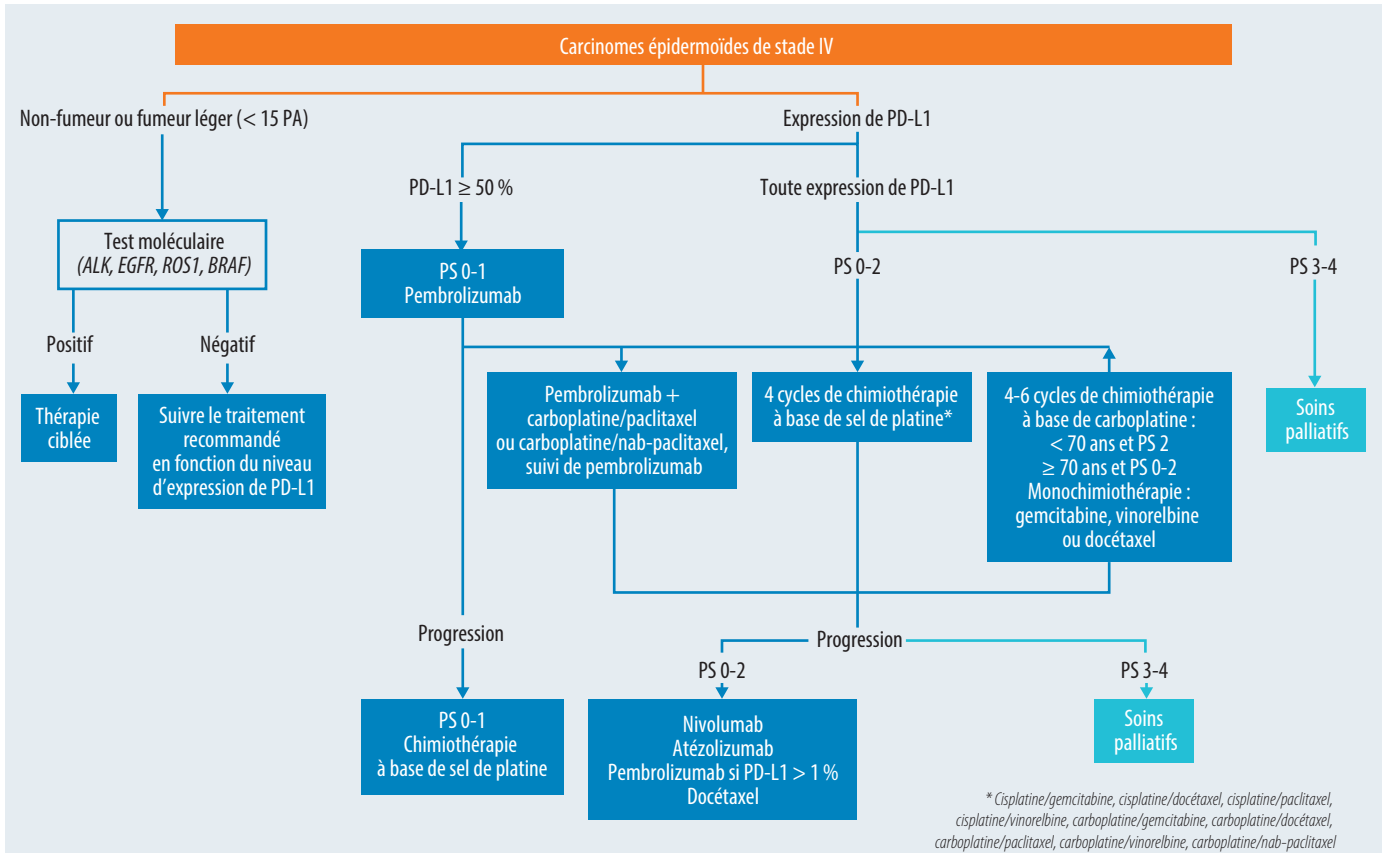


Figure 3. Algorithme de traitement de 1^{re} ligne des carcinomes épidermoïdes en situation métastatique.

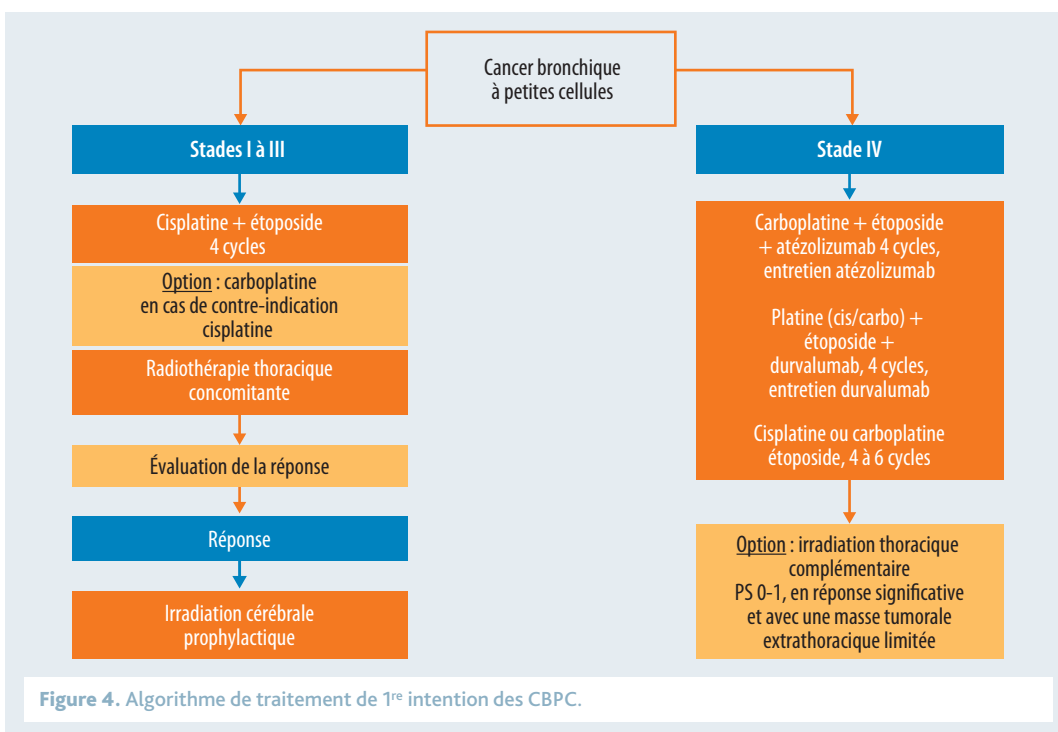


Figure 4. Algorithme de traitement de 1^{re} intention des CBPC.

N. Girard déclare avoir des liens d'intérêts avec AstraZeneca, BMS, MSD, Novartis, Roche et Takeda.

thérapie à base de sels de platine et d'étoposide, a montré un bénéfice en SG, au travers des résultats des essais IMpower 133 [19] et CASPIAN [20]. Ce nouveau standard est restreint aux patients éligibles à l'immunothérapie et en bon état général. Lors de la publication de cet article, l'association atézolizumab + carboplatine + étoposide est disponible dans le cadre

d'un programme post-ATU ; l'association durvalumab + étoposide + cisplatine ou carboplatine est disponible dans le cadre d'une ATU.

Pour les patients atteints de CBPC localement avancé (figure 4, p. 11), le traitement recommandé est une chimioradiothérapie concomitante, avec l'association sels de platine + étoposide. ■

Références bibliographiques

1. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Septembre 2019. <https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>
2. Ramalingam SS et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382:41-50.
3. Haute Autorité de santé. Commission de la transparence. Avis du 20 mars 2020. Osimertinib. https://www.has-sante.fr/plug-ins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=p_3168613
4. Camidge DR et al. Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer in the global phase III ALEX study. *J Thorac Oncol* 2019;14:1233-43.
5. Camidge DR et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2027-39.
6. Shaw AT et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:874-86.
7. Shaw AT et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1963-71.
8. Moro-Sibilot D et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. *Ann Oncol* 2019;30:1985-91.
9. Haute Autorité de santé. Commission de la transparence. Avis du 8 janvier 2020. Dabrafénib/tramétinib. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17745_TAFINLAR_MEKINIST_PIC_REEV_CBNPC_AvisDef_CT17745_EPI657.pdf
10. Haute Autorité de santé. Commission de la transparence. Avis du 5 juillet 2017. Crizotinib. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15718_XALKORI_PIC_EL_ROS1_AvisPostAud_CT15718.pdf
11. Reck M et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol* 2019;37:537-46.
12. Mok TSK et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:1819-30.
13. Gandhi L et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-92.
14. Paz-Ares L et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-5.
15. Haute Autorité de santé. Commission de la transparence. Avis du 9 octobre 2019. Pembrolizumab. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17673_KEYTRUDA_CBNPC_épidermoïde_PIC_EL_Avis3_CT17673.pdf
16. Eberhardt WE et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015;26:1573-88.
17. Antonia SJ et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-29.
18. Peters S et al. Position of a panel of international lung cancer experts on the approval decision for use of durvalumab in stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC) by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *Ann Oncol* 2019;30:161-5.
19. Horn L et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2220-9.
20. Paz-Ares L et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:1929-39.

AVIS AUX LECTEURS

Les revues Edimark sont publiées en toute indépendance et sous l'unique et entière responsabilité du directeur de la publication et du rédacteur en chef. Le comité de rédaction est composé d'une dizaine de praticiens (chercheurs, hospitaliers, universitaires et libéraux), installés partout en France, qui représentent, dans leur diversité (lieu et mode d'exercice, domaine de prédilection, âge, etc.), la pluralité de la discipline. L'équipe se réunit 2 ou 3 fois par an pour débattre des sujets et des auteurs à publier. La qualité des textes est garantie par la sollicitation systématique d'une relecture scientifique en double aveugle, l'implication d'un service de rédaction/révision in situ et la validation des épreuves par les auteurs et les rédacteurs en chef.

Notre publication répond aux critères d'exigence de la presse :

- accréditation par la CPPAP (Commission paritaire des publications et agences de presse) réservée aux revues sur abonnements,
- adhésion au SPEPS (Syndicat de la presse et de l'édition des professions de santé),
- indexation dans la base de données internationale ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors),
- déclaration publique de liens d'intérêts demandée à nos auteurs,
- identification claire et transparente des espaces publicitaires et des publi-rédactionnels en marge des articles scientifiques.