

# Cancer pulmonaire non à petites cellules: une biologie prête à cibler

Dre NATHALIE BAUDOUX<sup>a</sup> et Dr ALFREDO ADDEO<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2021; 17: 967-73

Les cancers pulmonaires sont divisés en deux catégories: le cancer à petites cellules et le cancer non à petites cellules (Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC)). La prise en charge de ce dernier a beaucoup évolué depuis l'avènement des immunothérapies et des thérapies ciblées, tant pour les stades localisés que pour les stades avancés. Les NSCLC ne sont plus seulement subdivisés par leurs caractéristiques histologiques, mais aussi par leurs caractéristiques moléculaires qui constituent des cibles thérapeutiques.

## Non-small cell lung cancer: a target biology

*Lung cancer is divided into two categories: small cell cancer and non-small cell lung cancer (NSCLC). Management of NSCLC has evolved considerably since the advent of immunotherapies and targeted therapies, both for the localized stages and for the advanced stages. NSCLC are no longer only subdivided by their histological characteristics but also by their molecular characteristics which constitute therapeutic targets.*

## INTRODUCTION

Les thérapies ciblées, comme leur nom l'indique, permettent de cibler certaines mutations activatrices de la cancérogenèse. En l'absence de cible thérapeutique spécifique, la prise en charge du NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) métastatique consiste en une association de chimiothérapie et d'immunothérapie, ou une immunothérapie seule. Dans cet article, nous allons nous focaliser sur les différentes altérations génétiques rencontrées dans les NSCLC, qui possèdent des cibles thérapeutiques.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Le cancer pulmonaire demeure toujours le premier cancer dans le monde en termes de nouveaux cas (11,6%) et de décès (18,4% de tous les décès par cancer).<sup>1</sup> Chez les femmes, la hausse de l'incidence des cas de cancer pulmonaire a ralenti aux États-Unis et au Royaume-Uni mais continue d'augmenter en Europe centrale et en Europe de l'Est. La consommation de tabac, qu'elle soit active ou passée, demeure la principale cause de cancer pulmonaire. La prévention et l'incitation à l'arrêt du tabac peuvent entraîner la diminution d'une large proportion des cancers pulmonaires.<sup>2</sup>

Les cancers pulmonaires non à petites cellules représentent 80 à 90% de tous les cancers pulmonaires. L'adénocarcinome est

le sous-type histologique le plus fréquent (environ 40%), devant le carcinome épidermoïde qui touche principalement les patients fumeurs, et le cancer à grandes cellules. 10 à 15% des NSCLC surviennent chez les non-fumeurs (< 100 cigarettes durant toute la vie) et l'adénocarcinome est, là encore, le sous-type le plus fréquent.<sup>3</sup> Du point de vue génétique, le NSCLC du patient fumeur n'est pas le même que celui du patient non-fumeur: chez ce dernier, la présence de mutations activatrices ou driver mutations pouvant faire l'objet d'une cible thérapeutique est plus fréquente. Les deuxièmes exceptions à cela sont les mutations *KRAS* (V-Ki-ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) et *BRAF* (V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B), retrouvées particulièrement chez les patients fumeurs. Enfin, la prévalence de certaines mutations diffère également selon les origines ethniques du patient: par exemple, la mutation *EGFR* (Epidermal Growth Factor Receptor) est deux fois plus fréquente (40% versus 20%) dans la population asiatique par rapport à la population caucasienne.<sup>4</sup>

## BASES MOLÉCULAIRES DE L'ONCOGÈNE

En 2011, Hanahan et coll. décrivent 8 capacités acquises durant le développement d'une cellule cancéreuse.<sup>5</sup> Il s'agit de l'autosuffisance en signaux de croissance, de l'insensibilité aux signaux inhibiteurs de la croissance, de la capacité à éviter l'apoptose, de la capacité de se répliquer indéfiniment, de l'induction de l'angiogenèse, de la capacité à former des métastases, de la dérégulation du métabolisme énergétique et de la capacité à échapper à la reconnaissance par le système immunitaire. Autrement dit, pour qu'une cellule devienne cancéreuse, elle doit acquérir une ou plusieurs de ces caractéristiques par différents mécanismes, tels que des mutations ou autres altérations génétiques.

Certaines mutations sont majeures dans le processus de croissance tumorale et vont conférer un avantage sélectif à la cellule tumorale, on les nomme les mutations driver (par opposition aux mutations passager, qui ne confèrent aucun avantage sélectif). Ces mutations sont parfois mutuellement exclusives, parfois concomitantes. Une tumeur contient typiquement entre 2 et 8 mutations driver qui peuvent être classées selon 12 voies de signalisation, qui régulent 3 processus cellulaires essentiels: différenciation, survie et maintenance.<sup>6</sup>

## DIAGNOSTIC (tableau 1) Diagnostic histologique

Après biopsie de la lésion primaire ou d'une des métastases, la première étape consiste à établir un diagnostic histologique.

<sup>a</sup>Département d'oncologie, HUG, 1211 Genève 14  
nathalie.baudoux@hcuge.ch | alfredo.addeo@hcuge.ch

TABLEAU 1

## Diagnostic histologique et moléculaire des cancers non à petites cellules

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; BRAF: v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; IHC: immunohistochimie; NRG1: NeuRegulin-1 Gene; NSCLC: cancer non à petites cellules; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: c-ros oncogène 1; TTF1: Thyroid Transcription Factor-1.

Diagnostic	Biomarqueurs	Méthode
Histologique	<ul style="list-style-type: none"> <li>TTF1 -&gt; adénocarcinome</li> <li>p40 -&gt; carcinome épidermoïde</li> </ul>	} IHC
Moléculaire	• Mutation EGFR	Extraction ADN
	• Réarrangement ALK	} IHC
	• Réarrangement ROS1	
	• Mutation BRAF	Extraction ADN
	• Réarrangement/fusion RET	} Panel de fusion
• Réarrangement/fusion NRG-1		
	• (Expression PD-L1)	IHC

L'aspect morphologique suffit parfois (aspect glandulaire ± mucosécrétions pour l'adénocarcinome, ponts de kératine pour le carcinome épidermoïde), mais en pratique, une confirmation est faite par immunohistochimie (IHC). La présence du facteur de transcription thyroïdienne 1 (TTF-1) est associée à un diagnostic probable d'adénocarcinome tandis que la positivité pour le p40 l'est avec un diagnostic probable de carcinome épidermoïde.<sup>7</sup>

## Diagnostic moléculaire

Le diagnostic moléculaire consiste à rechercher les anomalies génétiques ayant conduit au développement de la tumeur. Les analyses sont effectuées sur le matériel tumoral et portent sur l'ADN, l'ARN ou le matériel de transcription (expression de protéines). Elles comprennent:

- L'IHC, qui utilise des anticorps spécifiques pour mettre en évidence les protéines présentes dans les cellules tumorales.
- Le séquençage à haut débit (Next Generation Sequencing (NGS)): méthode qualitative et non quantitative. Sur l'ARN, cette technique est appelée panel de fusion.<sup>8</sup>
- L'hybridation in situ fluorescente (FISH): des sondes oligonucléotidiques fluorescentes complémentaires à des séquences d'ADN permettent d'identifier des réarrangements chromosomiques, des amplifications.

Une avancée future et en cours d'étude consisterait à effectuer ces analyses sur l'ADN circulant via une biopsie liquide (c'est-à-dire un simple prélèvement sanguin).

## PRISE EN CHARGE DU NON SMALL CELL LUNG CANCER AVEC MUTATIONS ACTIVATRICES (DRIVER MUTATIONS)

Cette situation concerne plus fréquemment les adénocarcinomes, en particulier chez les patients jeunes et non fumeurs. Environ 40% des adénocarcinomes ont des mutations pouvant faire l'objet d'un ciblage thérapeutique.<sup>9</sup> Les carcinomes épidermoïdes présentent rarement des muta-

tions qui ont un impact thérapeutique ciblé.<sup>10</sup> Cependant, une analyse moléculaire est nécessaire, principalement chez les patients non fumeurs ou avec une exposition au tabac limitée.

## Stades localisés et loco-régionalement avancés

La prise en charge est à but curatif, avec soit une chirurgie ± suivie d'une chimiothérapie adjuvante, soit une radiochimiothérapie ± une immunothérapie adjuvante. Lors de la mise en évidence d'une mutation du gène EGFR, dans les cas de NSCLC de stade IB-III réséqués en totalité et après chimiothérapie adjuvante, l'ajout d'un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de troisième génération ciblant la mutation EGFR, l'osimertinib, a montré un bénéfice en termes de survie sans progression (SSP), mais avec des données sur la survie globale encore immatures.<sup>11</sup> Les résultats de l'étude ADAURA ouvrent des perspectives sur la place des ITK de dernière génération dans les NSCLC avec mutation activatrice. Même si ces molécules seront approuvées sur la base d'une amélioration de la SSP, il demeure important de s'assurer que les bénéfices seront également présents sur la survie globale, qui reste l'objectif primaire d'un traitement adjuvant. Notons qu'une étude antérieure avec le géfitinib, un autre ITK ciblant cette mutation, mais de première génération cette fois, n'avait pas montré de bénéfice pour la survie dans cette indication.<sup>12</sup> Néanmoins, le design de cette étude était différent, puisque les patients étaient randomisés entre ITK versus chimiothérapie, après résection chirurgicale.

## Stades métastatiques

En l'absence de mutation activatrice actionnable, le traitement standard consiste en une chimiothérapie associée à une immunothérapie.<sup>13</sup> La chimiothérapie de première ligne consiste en un doublet à base de sels de platine (carboplatine), avec le pémétréxed s'il s'agit d'un adénocarcinome, ou le paclitaxel s'il s'agit d'un carcinome épidermoïde. En présence de PD-L1 (Programmed Death-ligand 1) > 50%, une immunothérapie seule par pembrolizumab a montré un bénéfice de survie par rapport à la chimiothérapie.<sup>14</sup>

La prise en charge de tous les NSCLC métastatiques avec mise en évidence d'une mutation activatrice actionnable consiste en une thérapie ciblée d'ITK, en première ligne. En effet, il est démontré que:

- Les ITK permettent d'obtenir d'importants taux de réponse (Objective Response Rate (ORR)), entre 50 et 90%.
- Certains ITK permettent d'obtenir une augmentation de la survie par rapport à la chimiothérapie avec une meilleure qualité de vie.
- La survie globale des patients atteints d'un NSCLC avec mutation activatrice est souvent plus longue par rapport aux NSCLC sans mutation actionnable identifiée.

Nous allons détailler ces différentes mutations dites «actionnables», de la plus fréquente à la moins fréquente (tableau 2). Nous évoquerons également certains mécanismes de résistance à ces ITK, qui surviennent en général dans les 12 à 24 mois suivant l'instauration du traitement.

**TABLEAU 2 Principales mutations driver des cancers non à petites cellules et traitements associés**

<sup>a</sup> 2<sup>e</sup> ligne de chimiothérapie (après chimiothérapie en 1<sup>re</sup> ligne): docétaxel (étude TAX320: ORR 9%, mOS 7,5 mois) versus paclitaxel-bévacicumab (étude ULTIMATE: ORR 22,5%, mOS 9,9 mois).

<sup>b</sup> Chimiothérapie après thérapie ciblée: carboplatine et pemetrexed si ADK/paclitaxel si épidermoïde. Pas d'évidence quant à l'ajout d'une immunothérapie dans cette indication.

ADK: adénocarcinome; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; AMG 510: sotorasib; BRAF: v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; EMA: agence européenne des médicaments, FR: facteurs de risque; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2; IPCI: inhibiteur des points de contrôle immunitaire; KRAS: V-Ki-ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-Epidermal Transition; mOS: Median Overall Survival; ND: non disponible; NRG1: NeuRegulin-1 Gene; NTRK: Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase; ORR: Overall Response Rate; RET: Rearranged during Transfection; ROS1: c-ros oncogène 1.

Mutation	Fréquence	FR	1 <sup>re</sup> ligne/ORR/mOS	> 1 <sup>re</sup> ligne/ORR/mOS
KRAS	25%	Tabac	Chimiothérapie + IPCI (chimio seule: 10,7 mois vs chimio + IPCI: 22 mois)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chimiothérapie<sup>a</sup>/9%/7,5 mois</li> <li>AMG 510 (étude clinique)</li> </ul>
EGFR	15%	Asie, femme, non-fumeur	Osimertinib/80%/38,6 mois	Chimiothérapie <sup>b</sup>
ALK	4%	Non-fumeur, jeunes, ADK	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alectinib/82,9%/ND</li> <li>Brigatinib/79%/ND</li> <li>Céritinib/72,5%/ND</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lorlatinib/47%</li> <li>Chimiothérapie<sup>b</sup> (pas IPCI)</li> </ul>
BRAF	1-4% (BRAFV600E: 50%)	V600E: non-fumeur Non V600E: fumeur	Dabrafénib/tramétinib 64%/24,6 mois	Chimiothérapie <sup>a</sup>
HER2	Amplification: 2-4% Surexpression: 13-20%		Chimiothérapie + anti-HER2/50%	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trastuzumab-deruxtécane/62%/ND</li> <li>Chimiothérapie<sup>a</sup></li> </ul>
ROS1	1-2%	Idem ALK	<ul style="list-style-type: none"> <li>Crizotinib (seul approuvé en Suisse)/63-72%/ND</li> <li>(céritinib, entrectinib)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lorlatinib/35%, repotrectinib, taletrectinib</li> <li>Chimiothérapie<sup>b</sup></li> </ul>
RET	1-2%	Non-fumeur, jeune	<ul style="list-style-type: none"> <li>Selpercatinib/85%</li> <li>Prasertinib/60%</li> </ul>	Chimiothérapie <sup>b</sup>
MET	Mutation exon 14: 3% Amplification: 2-4%	Mutation exon 14: tabac, femme âgée	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mutation exon 14: capmatinib/68%</li> <li>Amplification: chimiothérapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mutation exon 14: cabozantinib</li> <li>Amplification: crizotinib, cabozantinib</li> </ul>
NTRK	0,2%		<ul style="list-style-type: none"> <li>Larotrectinib/75% (enregistrement Swissmedic mai 2020)</li> <li>Entrectinib (Enregistrement EMA août 2020)</li> </ul>	Chimiothérapie <sup>b</sup>
NRG-1	0,2%		Afatinib/ND	Chimiothérapie <sup>b</sup>

### Kirsten Rat Sarcoma Virus Oncogen Homolog

Le gène *KRAS* est un oncogène qui code pour une protéine avec activité de GTPase (guanosine triphosphate), située à la face interne de la membrane plasmique. Cette protéine est une composante essentielle de la cascade de transduction du signal, en aval du récepteur membranaire *EGFR* (voie MAPkinase, Mitogen-activated Protein (MAP) kinase - Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-éthylméthylcétone-Extracellular Signal-regulated Kinases (RAF-MEK-ERK)).<sup>15</sup> Les mutations somatiques de *KRAS* sont identifiées chez environ 25% des patients atteints d'un NSCLC, principalement les adénocarcinomes, et plus particulièrement chez les fumeurs.<sup>16</sup> Les mutations les plus fréquentes sont *KRAS G12C* (13% des NSCLC), *G12V* et *G12D*. L'identification d'une mutation *KRAS* est associée à un pronostic défavorable, en comparaison aux mutations *EGFR* ou au status *KRAS* sauvage, en lien particulièrement avec une faible sensibilité à la chimiothérapie.<sup>17,18</sup> Il n'y a actuellement aucun traitement ciblé reconnu et validé en dehors de protocoles d'études cliniques. Une molécule ciblant la mutation *G12C*, l'AMG 510 (sotorasib), a montré des résultats prometteurs dans une étude de phase 1 chez des patients déjà prétraités.<sup>19</sup> Une étude de phase 3 est en cours et cherche à évaluer l'efficacité de cette molécule en deuxième ligne versus le docétaxel.

### Epidermal Growth Factor Receptor

Après activation du récepteur de l'*EGFR*, celui-ci se dimérise, permettant ainsi l'autophosphorylation de son extrémité

intracellulaire qui conduit à la cascade de signalisations régulant la prolifération tumorale et la résistance à l'apoptose. Les mutations de l'*EGFR* surviennent plus fréquemment chez les patients non fumeurs, et concernent environ 15% des NSCLC. L'incidence des métastases cérébrales dans les cas de NSCLC avec mutation *EGFR* ou *ALK* (Anaplastic Lymphoma Kinase) (cf. infra) est d'environ 50 à 60%.<sup>20</sup> Les mutations les plus fréquentes sont des délétions de l'exon 19 et de l'exon 21 (L858R). Plusieurs mécanismes de résistance ont été identifiés: la mutation T790M est la plus fréquemment rencontrée (plus de 50% des cas), et survient chez les patients traités par un ITK de première ou de deuxième génération (1G: géfitinib, erlotinib; 2G: afatinib).

Le traitement de choix de ce type de mutation est un ITK ciblant l'*EGFR*. L'étude FLAURA place en première ligne l'osimertinib, un ITK de troisième génération.<sup>21</sup> Selon les données de cette étude, cette molécule semble avoir une meilleure efficacité sur les métastases cérébrales en comparaison à l'erlotinib ou au géfitinib. De même, le doublement de la posologie habituelle d'osimertinib (soit 80 mg 2x/jour) semble encore accroître les effets thérapeutiques sur les métastases cérébrales (taux de réponse jusqu'à 41%).<sup>22</sup> En cas de progression, une chimiothérapie à base de platines est indiquée.

Il y a de plus en plus d'évidence que les mutations concomitantes peuvent jouer un important rôle pronostique, en parti-

culier lorsqu'il s'agit de TP53 (Tumor Protein 53).<sup>23</sup> Dans ce type de situation, il n'est actuellement pas établi qu'une intensification en combinant par exemple un ITK avec une chimiothérapie ou un traitement ciblant le récepteur VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) puisse améliorer le pronostic final.

#### Anaplastic Lymphoma Kinase

L'*ALK* est un récepteur de tyrosine kinase transmembranaire exprimé dans le tissu neuronal, l'intestin grêle, les testicules, et qui joue un rôle essentiel dans le développement du système nerveux central.<sup>24</sup> Dans 4% des NSCLC, il existe un réarrangement *EML4-ALK* (Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4) (gène de fusion) qui conduit à l'activation du récepteur *ALK*, entraînant ainsi l'activation de différentes voies de signalisation, dont PI3K/AKT/mTOR et MAPK (phosphatidylinositol 3-kinase/protéine kinase B/Mammalian Target of the Rapamycin et Mitogen-activated Protein Kinases). Ce réarrangement survient plus particulièrement chez des patients jeunes, non fumeurs, et avec une histologie d'adénocarcinome.<sup>25,26</sup> Le traitement reconnu est là aussi un ITK en monothérapie et quatre molécules ont démontré leur supériorité par rapport au crizotinib, en première ligne: l'alectinib (étude ALEX),<sup>27</sup> le brigatinib (étude ALTA),<sup>28</sup> le cériatinib (étude ASCEND-4)<sup>29</sup> et le lorlatinib (étude CROWN).<sup>30</sup> En deuxième ligne, si non utilisé précédemment, le lorlatinib reste le traitement plus efficace.<sup>31</sup>

Le crizotinib est peu efficace sur les métastases cérébrales en raison de la faible pénétrance de la barrière hémato-encéphalique.<sup>32</sup> Enfin, le réarrangement *ALK* semble conférer une absence de réponse aux immunothérapies de type inhibiteur des points de contrôle immunitaire (IPCI).<sup>33</sup>

Compte tenu du nombre important d'inhibiteurs de l'*ALK* actuellement sur le marché, il est essentiel de planifier dès le diagnostic de la maladie la séquence d'utilisation de ces thérapies. De même, pratiquer une nouvelle biopsie lors de la progression à la recherche de mécanismes de résistance est fortement recommandé.<sup>34</sup>

#### V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B

Les mutations de *BRAF* sont retrouvées dans environ 1 à 4% des NSCLC, et il s'agit dans la moitié des cas de la mutation classique *BRAF* V600E qui touche particulièrement les patients peu ou pas fumeurs.<sup>35</sup> Les autres mutations *BRAF* (exons 11/15) touchent plus particulièrement les patients fumeurs et sont associées à un pronostic plus sombre.<sup>36</sup> Elles résultent en une activation de la voie des MAP kinases, à l'origine de la croissance, de la prolifération et de la survie cellulaires. La mutation de *BRAF* est également un mécanisme de résistance aux anti-*EGFR* (1 à 2% des cas).<sup>37</sup> Le traitement de choix indiqué dans cette situation est une combinaison de 2 ITK, un inhibiteur de *BRAF*, le dabrafénib, et un inhibiteur de MEK, le tramétinib.<sup>38</sup>

#### Human Epidermal growth factor Receptor-2

La protéine HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor-2), codée par l'oncogène *c-erb2*, est un récepteur transmembranaire qui, une fois stimulé, induit l'activation des voies de signalisation à l'origine de la croissance et de la survie cellulaires. L'amplification du récepteur de HER2 (FISH) est retrouvée dans 2 à 4% des NSCLC tandis que la surexpression

(IHC) peut être détectée dans environ 13 à 20% des cas.<sup>39</sup> Les thérapies anti-HER2 ne sont pas efficaces dans les cas de NSCLC avec amplification de HER2,<sup>40</sup> alors qu'un bénéfice est observé dans les cas de mutation de HER2. Une chimiothérapie associée au trastuzumab, un anticorps monoclonal anti-HER2, a montré des taux de réponse jusqu'à 50% et peut donc constituer un traitement de première ligne.<sup>41</sup> En deuxième ligne, des données récentes semblent démontrer un bénéfice en termes de taux de réponse (61,9%) et de SSP (14 mois) du trastuzumab-deruxtécane, un nouvel anticorps conjugué à un cytotoxique, ciblant le récepteur HER2.<sup>42</sup>

#### Mesenchymal-Epidermal Transition

Il s'agit d'un récepteur de tyrosine kinase qui active les voies de signalisation intracellulaires décrites précédemment. Les altérations de MET (Mesenchymal-Epidermal Transition) consistent en des amplifications ou en des mutations de l'exon 14 (MET exon 14 skipping).<sup>43</sup> Ces dernières sont plus fréquentes chez les patients fumeurs, de sexe féminin, et représentent environ 3% des NSCLC de type adénocarcinome.<sup>44</sup> Les amplifications de MET représentent environ 4 à 5% des NSCLC et constituent fréquemment un mécanisme de résistance, particulièrement chez les patients traités par un anti-*EGFR* dans les cas de NSCLC *EGFR* mutés. Le crizotinib a montré une efficacité aussi bien dans les cas d'amplification que dans les cas de mutation de MET chez des patients déjà prétraités.<sup>45</sup> Un inhibiteur sélectif de MET, le capmatinib, a été évalué en première ligne avec des résultats prometteurs tels un taux de réponses de 68% et une survie sans progression de 9,7 mois, avec une bonne activité sur les métastases cérébrales.<sup>46</sup> Il n'y a actuellement aucun inhibiteur de MET homologué en Suisse.

#### C-ros oncogène 1

Le gène *ROS1* (C-ros oncogène 1), dont la séquence est proche de celle du gène *ALK*, code là encore pour un récepteur transmembranaire de tyrosine kinase qui active les voies de signalisation déjà décrites précédemment. Un réarrangement de *ROS1* a été décrit dans environ 1 à 2% des NSCLC, et les caractéristiques des patients touchés sont similaires à celles des patients avec NSCLC *ALK+*. En première ligne, 3 ITK semblent efficaces: le crizotinib (le seul approuvé en Suisse) avec des taux de réponse allant jusqu'à 70% et une survie médiane jusqu'à 51,4 mois,<sup>47</sup> le cériatinib avec une survie médiane sans progression à 19,3 mois,<sup>48</sup> et l'entrectinib avec des taux de réponse jusqu'à 77%.<sup>49</sup> En deuxième ligne, 3 autres ITK montrent des signaux d'activité: le lorlatinib, le repotrectinib et le talérectinib.

#### Rearranged during Transfection

Le gène *RET* (Rearranged during Transfection) encode pour un récepteur à tyrosine kinase, et son oncogénicité est particulièrement connue dans le cancer médullaire de la thyroïde via une translocation. Dans les NSCLC, il s'agit d'un réarrangement entre le gène *RET* et différents partenaires de fusion, qui intervient dans environ 1 à 2% des cas, particulièrement chez les patients jeunes et non fumeurs. Des résultats récemment publiés d'inhibiteurs de *RET* sont très encourageants, en première ou deuxième ligne: le selpercatinib et le pralsétinib. Le selpercatinib a montré dans une étude de phases 1 et 2 des taux de réponse jusqu'à 88% chez les patients non prétraités et jusqu'à 70% chez les patients déjà traités, avec

une durée de réponse prolongée d'environ 17 mois et une excellente activité sur les métastases cérébrales.<sup>50</sup>

#### Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase

Les gènes de NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) codent pour des récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase (tropomyosine tyrosine kinase (TRK)) principalement exprimés dans le système nerveux. Les fusions de TRK sont oncogéniques et peuvent survenir dans différents types de tumeurs. Elles touchent environ 0,2% des NSCLC. Le traitement le plus actif dans cette situation est un inhibiteur de protéine de fusion NTRK. Deux molécules de première génération ont été étudiées dans des études de phases 1 et 2 (larotrectinib et entrectinib), avec des résultats prometteurs tels que des taux de réponse entre 57 et 79%.<sup>49,51</sup> Des études sont en cours pour des inhibiteurs de protéine de fusion NTRK de deuxième génération (repotrectinib et selitrectinib).

#### NeuRegulin-1 Gene

Le gène *NRG-1* est situé sur le bras long du chromosome 10 (région 10q23.1) et code pour un facteur de croissance appartenant à la famille de protéines appelées hérégulines, qui activent le récepteur à activité tyrosine kinase ERBB (Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog B). Le gène *NRG-1* se fixe sur le domaine EGF (Epidermal Growth Factor) du récepteur ERBB, ce qui conduit à la formation d'un hétéro-complexe ERBB2-ERBB3 qui entraîne la cascade de signalisation intracellulaire déjà décrite plus haut, via les voies PI3K/AKT et MAPK. Les réarrangements oncogéniques (ou fusions) de gène *NRG-1* sont rares, avec une incidence de 0,2% sur une analyse rétrospective de 21 850 tumeurs solides. Ils ont été identifiés dans plusieurs tumeurs dont le NSCLC en 2014 (particulièrement le sous-type d'adénocarcinome mucineux), les tumeurs pancréatiques, de la vésicule biliaire, des reins, des ovaires ou encore les cholangiocarcinomes. La détection de ces fusions est faite via un NGS (next-generation sequencing) sur l'ARN et semble mutuellement exclusive avec les mutations *EGFR*, *ALK*, *KRAS*, *ROS1* et *RET*. Les fusions *NRG-1* confèrent un mauvais pronostic lorsqu'elles sont retrouvées dans les adénocarcinomes pulmonaires, selon des données rétrospectives. L'utilisation de l'afatinib (ITK qui cible le récepteur ERBB) a montré des résultats intéressants dans des rapports de cas de fusion *NRG-1*, dans des situations de cancers pulmonaires ou hépatocellulaires. D'autres études sont en cours.

## CONCLUSION

Les NSCLC ont désormais, en plus d'une classification histologique (adénocarcinome, carcinome épidermoïde), une subdivision moléculaire via l'identification de mutations activatrices (driver) qui peuvent représenter des cibles thérapeutiques. De tels types de mutations sont particulièrement retrouvés chez les patients jeunes et non fumeurs, dans les cas d'adénocarcinome. L'arsenal thérapeutique des NSCLC s'est donc diversifié et a surtout permis d'améliorer significativement la qualité de vie et la survie des patients. Il est donc indispensable de procéder, devant tout nouveau diagnostic de NSCLC, à une analyse moléculaire telle que décrite dans cet article, afin d'adapter au mieux la séquence thérapeutique.

**Conflit d'intérêts:** Alfredo Addeo a reçu des compensations de Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Merck Sharpe & Dohme, Takeda, Pfizer, Roche et Boehringer Ingelheim pour avoir participé à des comités consultatifs. L'autre auteure n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le cancer pulmonaire du patient fumeur n'a généralement pas les mêmes caractéristiques histologiques et moléculaires que le cancer pulmonaire du patient peu ou pas fumeur
- Le cancer pulmonaire du patient peu ou pas fumeur est plus fréquemment un adénocarcinome, dans lequel on retrouve dans environ 40% des cas une mutation pouvant faire l'objet d'un ciblage thérapeutique
- Il est donc indispensable de pratiquer une analyse moléculaire devant tous les cancers non à petites cellules (NSCLC) de type adénocarcinome, et devant un NSCLC chez un patient peu ou pas fumeur (même s'il ne s'agit pas d'un adénocarcinome)
- Les thérapies ciblées sont des inhibiteurs de tyrosine kinase qui ont fait leur preuve par rapport à la chimiothérapie dans les situations métastatiques; leur place en adjuvant reste encore à démontrer

1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.

2 Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health* 2019;85:8.

3 Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive Molecular Profiling of Lung Adenocarcinoma. *Nature* 2014;511:543-50.

4 Gelatti ACZ, Drilon A, Santini FC. Optimizing the Sequencing of Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Lung Cancer*

2019;137:113-22.

5 \*\*Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011;144:646-74.

6 \*\*Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, et al. Cancer Genome Landscapes. *Science* 2013;339:1546-58.

7 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. DOI: 10.1093/annonc/mdy275.

8 Friedlaender A, Banna G, Malapelle U, Pisapia P, Addeo A. Next Generation Sequencing and Genetic Alterations in Squamous Cell Lung Carcinoma: Where Are We Today? *Front Oncol* 2019;9:166.

9 \*Gupta A, Connelly C, Frampton G, et al. P2.03b-068 The Druggable Mutation

Landscape of Lung Adenocarcinoma. Topic: Biomarkers. *J Thorac Oncol* 2017;12:S977.

10 Okamoto T, Takada K, Sato S, et al. Clinical and Genetic Implications of Mutation Burden in Squamous Cell Carcinoma of the Lung. *Ann Surg Oncol* 2018;25:1564-71.

11 Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:1711-23.

12 Wu YL, Zhong W, Wang Q, et al. CTONG1104: Adjuvant Gefitinib Versus Chemotherapy for Resected N1-N2 NSCLC with EGFR Mutation—Final Overall Survival Analysis of the Randomized Phase III Trial 1 Analysis of the Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2020;38:9005.

13 \*\*Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Correction to: "Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up". *Ann Oncol* 2019;30:863-70.

14 Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, 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. DOI: 10.1200/JCO.18.00149.

15 Friedlaender A, Drilon A, Weiss GJ, Banna GL, Addeo A. KRAS as a Druggable Target in NSCLC: Rising Like a Phoenix after Decades of Development Failures. *Cancer Treat Rev* 2020;85:101978. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.101978.

16 El Osta B, Behera M, Kim S, et al.

- Characteristics and Outcomes of Patients with Metastatic KRAS-Mutant Lung Adenocarcinomas: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *J Thorac Oncol* 2019;14:876-89.
- 17 O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in Immunity, Immunodeficiency, and Cancer. *N Engl J Med* 2013;368:161-70. DOI: 10.1056/NEJMra1202117.
- 18 Torralvo J, Friedlaender A, Achard V, Addeo A. The Activity of Immune Checkpoint Inhibition in KRAS Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: A Single Centre Experience. *Cancer Genomics Proteomics* 2019;16:577-82. DOI: 10.21873/cgp.20160.
- 19 Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The Clinical KRAS (G12C) Inhibitor AMG 510 Drives Anti-Tumour Immunity. *Nature* 2019;575:217-23.
- 20 Nishino M, Soejima K, Mitsudomi T. Brain Metastases in Oncogene-Driven Non-Small Cell Lung Cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8:S298.
- 21 Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-25.
- 22 Yang JC, Kim SW, Kim DW, et al. Osimertinib in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Leptomeningeal Metastases: The BLOOM Study. *J Clin Oncol* 2020;38:538-47.
- 23 Chevallier M, Tsantoulis P, Addeo A, Friedlaender A. Influence of Concurrent Mutations on Overall Survival in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Genomics Proteomics* 2020;17:597-603.
- 24 Iwahara T, Fujimoto J, Wen D, et al. Molecular Characterization of ALK, a Receptor Tyrosine Kinase Expressed Specifically in the Nervous System. *Oncogene* 1997;14:439-49.
- 25 Friedlaender A, Banna G, Patel S, Addeo A. Diagnosis and Treatment of ALK Aberrations in Metastatic NSCLC. *Curr Treat Options Oncol* 2019;20:79. DOI: 10.1007/s11864-019-0675-9.
- 26 Addeo A, Tabbò F, Robinson T, Buffoni L, Novello S. Precision Medicine in ALK Rearranged NSCLC: A Rapidly Evolving Scenario. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;122:150-6. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.12.015.
- 27 Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib Versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829-38. DOI: 10.1056/NEJMoa1704795.
- 28 Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2027-39.
- 29 Soria JC, Tan DSW, Chiari R, 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.
- 30 Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2018-29.
- 31 Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in Advanced ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Multicentre, Open-Label, Single-Arm, Phase 1-2 Trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1691-701. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30655-2.
- 32 Wrona A, Dziadziuszko R, Jassem J. Management of Brain Metastases in Non-Small Cell Lung Cancer in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2018;71:59-67.
- 33 Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune Checkpoint Inhibitors for Patients with Advanced Lung Cancer and Oncogenic Driver Alterations: Results from the IMMUNOTARGET Registry. *Ann Oncol* 2019;30:1321-8. DOI: 10.1093/annonc/mdz167.
- 34 Britschgi C, Addeo A, Rechsteiner M, et al. Real-World Treatment Patterns and Survival Outcome in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Front Oncol* 2020;10:1299. DOI: 10.3389/fonc.2020.01299.
- 35 Frisone D, Friedlaender A, Malapelle U, Banna G, Addeo A. A BRAF New World. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;152:103008. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103008.
- 36 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;29:3574-9.
- 37 Faehling M, Schwenk B, Kramberg S, et al. Oncogenic Driver Mutations, Treatment, and EGFR-TKI Resistance in a Caucasian Population with Non-Small Cell Lung Cancer: Survival in Clinical Practice. *Oncotarget* 2017;8:77897-914.
- 38 Plancharth 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;17:984-93.
- 39 Hirsch FR, Franklin WA, Veve R, Varella-Garcia M, Bunn PA. HER2/neu Expression in Malignant Lung Tumors. *Semin Oncol* 2002;29(1Suppl.4):51-8.
- 40 Ross HJ, Blumenschein GR, Aisner J, et al. Randomized Phase II Multicenter Trial of Two Schedules of Lapatinib as First- or Second-Line Monotherapy in Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:1938-49.
- 41 Mazieres J, Peters S, Lepage B, et al. Lung Cancer that Harbors an HER2 Mutation: Epidemiologic Characteristics and Therapeutic Perspectives. *J Clin Oncol* 2013;31:1997-2003.
- 42 Smit EF, Nakagawa K, Nagasaka M, et al. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in Patients with HER2-Mutated Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Interim Results of DESTINY-Lung01. *J Clin Oncol* 2020;38:9504.
- 43 Friedlaender A, Drilon A, Banna GL, Peters S, Addeo A. The METeoric Rise of MET in Lung Cancer. *Cancer* 2020;126:4826-37.
- 44 Drilon AE, Camidge DR, Ou SHI, et al. Efficacy and Safety of Crizotinib in Patients with Advanced MET Exon 14-ALtered Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2016;34:108.
- 45 Drilon A, Clark JW, Weiss J, et al. Antitumor Activity of Crizotinib in Lung Cancers Harboring a MET Exon 14 Alteration. *Nat Med* 2020;26:47-51. DOI: 10.1038/s41591-019-0716-8.
- 46 Wolf J, Overbeck TR, Han JY, et al. Capmatinib in Patients with High-Level MET-Amplified Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Results from the Phase 2 GEOMETRY Mono-1 Study. *J Clin Oncol* 2020;38:9509.
- 47 Michels S, Sureda BM, Schildhaus HU, et al. Crizotinib in Patients with Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer (EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial – Updated Progression-Free Survival, Overall Survival and Mechanisms of Resistance. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl.5):v637-8.
- 48 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;35:2613-8.
- 49 Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Integrated Analysis of three phase 1-2 Trials. *Lancet Oncol* 2020;21:261-70. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30690-4.
- 50 Drilon A, Oxnard GR, Tan DS, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:813-24.
- 51 Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in Patients with TRK Fusion-Positive Solid Tumours: A Pooled Analysis of Three Phase 1/2 Clinical Trials. *Lancet Oncol* 2020;21:531-40.

\* à lire  
\*\* à lire absolument