

## Intérêt de la thérapie ciblée pour le cancer du poumon non à petites cellules de stade avancé

Lise Tremblay<sup>1,2,3</sup>, M.D., FRCPC

<sup>1</sup>Pneumologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Chercheuse, Centre de recherche, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec, Québec, (Québec) Canada;

<sup>3</sup>Professeure agrégée de clinique, Faculté de médecine, Université de Laval, Québec, (Québec) Canada

Soumis le 2 février 2014; Accepté après révision le 9 février 2014

Le cancer du poumon occupe le deuxième rang parmi les cancers le plus fréquemment diagnostiqués et représente la première cause de décès par cancer au Québec<sup>1</sup>. Malgré les avancées de sa prise en charge, le pronostic demeure sombre.

Le traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) de stade métastatique a considérablement évolué au cours des dernières années. Boumedién fait état dans le présent numéro d'un article révisant la prise en charge du cancer du poumon, en s'attardant particulièrement aux nouveaux traitements<sup>2</sup>. Bien qu'il y ait plusieurs sous-types histologiques connus, le CPNPC était habituellement considéré comme une seule et même maladie. L'association d'un sel de platine et d'une chimiothérapie cytotoxique de troisième génération était l'option proposée aux patients dont la condition générale permettait de recevoir un traitement. Au début des années 2000, des données sont apparues sur les traitements de deuxième intention<sup>3,4</sup>, démontrant une amélioration de la survie semblable à celle observée en première ligne.

Pour la première fois, la survie médiane avait franchi le cap des 12 mois grâce à une personnalisation de la prise en charge. On a démontré les effets de l'histologie sur la réponse à la chimiothérapie<sup>5</sup>. Les carcinomes non épidermoïdes peuvent désormais être traités à l'aide d'une association de sel de platine et de pemetrexed. L'introduction de stratégies de maintenance a permis d'améliorer la survie d'une population particulière<sup>6,7</sup>. Les patients ayant une maladie non progressive après une chimiothérapie d'induction peuvent bénéficier d'un prolongement de la chimiothérapie.

Le développement des thérapies ciblées représente un tournant majeur dans la prise en charge de ces patients. Il est le résultat d'une évolution de la compréhension du cancer du poumon : nous comprenons maintenant que le CPNPC ne correspond pas à une seule maladie, mais bien à plusieurs tumeurs comportant des caractéristiques génétiques qui leur sont propres. L'identification des mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor receptor*; EGFR) et du réarrangement du gène de la protéine kinase anaplasique du lymphome (*anaplastic lymphoma kinase*, ALK) a changé de façon importante la

prise en charge des patients. Il s'agit fort probablement de l'avancée la plus spectaculaire des dernières décennies dans le traitement du cancer du poumon. Les grandes sociétés en oncologie, dont l'*American Society of Clinical Oncology*, ont recommandé que la recherche de ces marqueurs soit faite chez tous les patients qui en sont au stade métastatique afin d'offrir dès le début le meilleur traitement possible<sup>8</sup>. Plusieurs études de phase III ont confirmé la supériorité des thérapies ciblées sur la chimiothérapie cytotoxique en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de qualité de vie<sup>9,10</sup>. Toutefois, aucun avantage sur la survie n'a pu être démontré, car la majorité des patients recevant initialement de la chimiothérapie avaient reçu un inhibiteur de la tyrosine kinase en deuxième intention.

Récemment, une étude a permis de clarifier la prise en charge des patients en deuxième ligne, dont le statut mutationnel de l'EGFR et de l'ALK est négatif. Auparavant, on utilisait soit une chimiothérapie cytotoxique à base de docétaxel ou de pemetrexed, soit un inhibiteur de la tyrosine kinase. Le choix ne reposait que sur le profil d'effets secondaires, puisque l'efficacité de ces traitements était semblable. L'étude TAILOR (*Tarceva Italian Lung Optimization trial*) a démontré que l'effet du docétaxel était supérieur à celui de l'erlotinib pour les patients ayant un statut mutationnel négatif<sup>11</sup>. Cela implique une utilisation plus judicieuse des inhibiteurs de la tyrosine kinase, soit pour les patients porteurs de marqueurs moléculaires et non pour tous les patients.

Les pharmaciens étant grandement engagés dans les cliniques d'oncologie, l'utilisation optimale des thérapies ciblées représentera un défi qu'ils devront relever. Le traitement des cancers passe actuellement par l'utilisation d'une médication orale, comme le gefitinib ou le crizotinib. Les pharmaciens communautaires doivent aussi s'engager dans le suivi des effets indésirables et de l'adhésion à ces nouveaux traitements.

Les avancées récentes des recherches sur la biologie moléculaire relatives au cancer du poumon ont amélioré la compréhension de cette maladie fort complexe. La personnalisation de la prise en charge permet d'offrir un traitement individualisé. L'émergence de plusieurs marqueurs laisse à penser que l'évolution des nouveaux

traitements n'en est qu'à ses débuts. Pour la première fois depuis des années, le visage du cancer du poumon est en train de changer.

## Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par l'auteur.

## Conflits d'intérêts

L'auteur a rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Madame Tremblay a été conférencière pour les compagnies Lilly, Roche et Pfizer.

## Références

1. Société canadienne du cancer. Agence de la santé publique du Canada et Santé Canada. Statistiques canadiennes sur le cancer 2012. [en ligne] <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2012---French.pdf> (site visité le 20 avril 2013).
2. Boumedién F. La pharmacothérapie personnalisée et la pharmacogénétique. *Pharmactuel* 2014;47:28-39.
3. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S et coll. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
4. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, Von Pawel J et coll. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-97.
5. Scagliotti GV, Parikh O, Von Pawel J, Biesma B, Vansteenkist J, Manegold C et coll. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
6. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432-40.
7. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Szczéna A, Juhasz E et coll. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo, controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11:521-9.
8. Keedy V, Temin S, Somerfield M, Beasley M, Johnson D, McShane L et coll. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2121-7.
9. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N et coll. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
10. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ et coll. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-94.
11. Garassino MC, Martelli O, Brogginini M, Farina G, Veronese S, Rulli E et coll. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR) : a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:981-8.