

# Cancer du poumon non à petites cellules : Thérapies actuelles et perspectives moléculaires

Feriel Boumedien<sup>1,2</sup>, B.Pharm., M.Sc.

<sup>1</sup>Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

<sup>2</sup>Clinicienne associée, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 11 juillet 2013; Accepté après révision par les pairs le 6 janvier 2014

## Résumé

**Objectifs :** L'objectif de cet article est de discuter des avancées thérapeutiques dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules et le développement de l'approche moléculaire.

**Sources des données :** Une recherche a été effectuée dans la base de données Pubmed (2003 à 2013). Des livres de références portant sur les cancers thoraciques ont été également consultés.

**Sélection des études et extraction des données :** Les données ont été extraites à partir d'articles de revues, d'études prospectives et de lignes directrices.

**Analyse des données :** La prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules a connu d'importantes avancées thérapeutiques durant la dernière décennie. Au stade localisé du cancer (stade I, II, IIIa), la résection chirurgicale ou l'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie sont les deux options curatives pour les patients. Pour le stade localement avancé et métastatique du cancer, la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques (EGFR, VEGF, ALK) a permis le recours à un arsenal thérapeutique plus efficace et moins toxique. Ainsi, la sélection des traitements sur la base des marqueurs moléculaires est maintenant un standard de traitement. Quand cette thérapie ciblée n'est pas indiquée, la chimiothérapie, qui compte un nouvel agent supplémentaire, soit le pemetrexed, devient le traitement standard.

**Conclusion :** Le traitement du cancer du poumon non à petites cellules a bénéficié de plusieurs découvertes thérapeutiques. Malgré ces avancées, les gains sur la survie globale restent modestes. Néanmoins, la recherche se poursuit avec une prise en charge de plus en plus personnalisée.

**Mots-clés :** Adénocarcinome, cancer du poumon non à petites cellules, chimiothérapie, thérapie ciblée, thérapie personnalisée

## Introduction

Le cancer du poumon se situe en deuxième position parmi les cancers le plus fréquemment diagnostiqués chez les hommes et les femmes avec une incidence de 14 % et 25 600 nouveaux cas diagnostiqués au Canada en 2012 : 13 300 cas chez les hommes et 12 300 cas chez les femmes<sup>1</sup>. Il reste cependant la première cause de mortalité par cancer avec 20 100 décès enregistrés en 2012 dans une proportion de 27 % d'hommes, soit 10 700 décès et 26 % de femmes, soit 9 400 décès<sup>1</sup>. L'incidence augmente avec l'âge, avec un pic de diagnostics entre 55 et 65 ans<sup>1,2</sup>. Le tabagisme actif est la première cause de cancer pulmonaire et est responsable de 90 % des cas chez les femmes et de 78 % chez les hommes<sup>2</sup>. Le risque augmente selon la durée du tabagisme et la quantité de cigarettes fumées<sup>3</sup>. La fréquence du cancer pulmonaire augmente jusqu'à 16 fois parmi les fumeurs actifs<sup>2</sup>. La survenue du cancer progresse également à la suite d'une exposition secondaire au tabac avec un risque qui s'accroît de 17 à 25 % selon la fréquence d'exposition à la fumée secondaire<sup>2</sup>. Jusqu'à ce jour, plusieurs campagnes ont vu le jour afin d'encourager la cessation tabagique au

Canada et dans d'autres pays. Malgré ces campagnes, le tabagisme continue d'augmenter dans plusieurs pays avec un accroissement conséquent du cancer du poumon<sup>2</sup>. D'autres facteurs de risques sont aussi connus, notons par exemple l'exposition à l'amiante, l'exposition au radon, les maladies inflammatoires interstitielles pulmonaires, l'exposition à l'arsenic, aux radio-isotopes, au chrome, au Nickel et aux hydrocarbures polycycliques aromatiques, ainsi qu'à d'autres polluants atmosphériques<sup>2-4</sup>. Parmi les cancers pulmonaires, le cancer du poumon non à petites cellules représente le cancer le plus diagnostiqué (85 % des cas), touchant plus de la moitié des patients diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique<sup>5</sup>. Durant la dernière décennie, les recherches cliniques se sont multipliées, et plusieurs thérapies ont vu le jour.

Cet article traitera du cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC). Ainsi, il abordera en premier la présentation clinique et le diagnostic de ce cancer. Cette section présentera les avancées majeures de ces dernières années dans la biologie moléculaire du cancer du poumon non à petites cellules, qui est à la base de la thérapie ciblée et

du principe de thérapie personnalisée. La deuxième section traitera des différentes thérapies disponibles selon le stade de la maladie, avec une insistance mise sur le traitement du stade localement avancé ou métastatique, pour lequel les recherches de nouvelles approches thérapeutiques connaissent un intérêt grandissant.

## Revue du sujet traité

### Présentation clinique du CPNPC

Le tableau clinique du CPNPC est fonction de la localisation, du stade de la maladie, du nombre de métastases et de la présence de comorbidités. Les patients peuvent ainsi avoir des symptômes pulmonaires, comme de la toux, une hémoptysie, une respiration sifflante, du stridor, un épanchement pleural ou épanchement péricardique, de la dyspnée, des pneumopathies d'obstruction ou des symptômes extrapulmonaires, comme des fractures ou des douleurs osseuses, une céphalée secondaire à des métastases cérébrales ou d'autres manifestations des métastases ou, finalement, une perte de poids ou un syndrome paranéoplasique. Le syndrome paranéoplasique est fréquemment associé au cancer du poumon à petites cellules<sup>2,6</sup>. Lors de la présence de ces symptômes et d'une suspicion d'un cancer pulmonaire, le patient subit d'autres investigations radiologiques et pathologiques.

Ainsi, les principes de l'investigation se divisent en trois types, soit radiologique, pathologique et moléculaire. Le diagnostic pathologique étant le principal objectif à confirmer lors d'une suspicion de cancer, l'obtention de matériel histologique ou cytologique est donc essentiel.

### Évaluations radiologiques

L'investigation radiologique représente l'évaluation du patient à l'aide d'une technique radiologique appropriée dans le but de déterminer la taille de la tumeur, l'étendue, la présence de métastases ganglionnaires et de métastases à distance<sup>2,7</sup>. Les trois techniques disponibles sont : la radiographie pulmonaire, la tomodensitométrie (*Computed tomography*, CT) et la tomographie par émission de positons (TEP). La radiographie pulmonaire est une méthode qui peut être utilisée en premier lieu en présence de symptômes cliniques pulmonaires. Elle est la moins précise, mais permet de visualiser l'extension de la maladie au niveau thoracique. Lors de la détection d'un nodule pulmonaire solide avec la radiographie pulmonaire, la tomodensitométrie est l'examen qui permettra de caractériser ce nodule (taille et potentiel malin). La tomographie par émission de positons est une technique d'imagerie fonctionnelle relativement nouvelle. On utilise du glucose marqué au fluore radioactif (<sup>18</sup>F-FDG) pour déterminer les cellules métaboliquement actives. Puisque les cellules malignes consomment beaucoup de glucose, on peut s'attendre à une augmentation de la captation du <sup>18</sup>F-FDG par le cancer. On obtient ainsi un index semi-quantitatif, le SUV (*standard uptake value*). Un SUV supérieur à 2,5 est fortement révélateur d'un processus malin. Toutefois, une preuve histologique est toujours nécessaire, car certains processus inflammatoires peuvent aussi augmenter le SUV. La tomographie par émission de positons est couramment utilisée pour caractériser les

nodules pulmonaires indéterminés et évaluer l'étendue d'un cancer tant locorégional qu'à distance.

Et finalement, en cas de métastases osseuses, une scintigraphie osseuse confirmera leur présence si le patient n'a pas eu de tomographie par émission de positons.

### Évaluations pathologiques

Lors de la présence d'une maladie localisée au poumon, une biopsie est nécessaire pour confirmer le diagnostic radiologique. Le type de biopsie dépend de l'état du patient, de la localisation de la maladie (lésions bronchiques centrales ou lésions périphériques) et de la présence de métastases. Les options disponibles sont : la bronchoscopie, la cytoponction par biopsie transbronchique (*Trans Bronchial Needle Aspiration*), la médiastinoscopie, la cytoponction utilisant les ultrasons avec Doppler et la cytoponction transthoracique. Un épanchement pleural par radiographie doit être confirmé par thoracocentèse. Et finalement, l'obtention de matériel peut également se faire par la biopsie d'un organe extrapulmonaire en présence de métastases<sup>2,7,8</sup>.

La biopsie démontre non seulement la présence de cellules malignes, mais sera utilisée pour déterminer le type histologique du CPNPC et les particularités moléculaires.

Le CPNPC se présente selon les histologies suivantes : épidermoïde avec une fréquence de 30 % et non épidermoïde dans 70 % des cas<sup>9,10</sup>. Les cancers non épidermoïdes comprennent différents sous-types histologiques. L'adénocarcinome est le cancer non épidermoïde le plus fréquent, comptant pour 50 % de tous les CPNPC, les autres histologies non épidermoïdes plus rares sont : le cancer du poumon à larges cellules (10 % des CPNPC), le cancer adénoépidermoïde et le carcinome sarcomatoïde<sup>2,9,11</sup>. Jusqu'à récemment, le traitement des deux types histologiques a été semblable, mais la survenue des thérapies ciblées et de certains agents cytotoxiques (pemetrexed) a modifié l'approche thérapeutique en raison de leur différence d'efficacité démontrée par les études cliniques. Cette dissimilitude s'explique en partie par les différences moléculaires entre les deux types histologiques (présence de mutations sur le récepteur du facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor receptor*, EGFR), réarrangement du gène ALK), qui seront discutées dans la sections suivante.

### Évaluation moléculaire

La recherche a permis de développer le concept de diagnostic moléculaire qui sert à déterminer les particularités des cellules tumorales. Pour comprendre le principe de ce diagnostic, il est nécessaire de revoir le développement tumoral. Au moment de la division d'une cellule normale, différentes aberrations peuvent être présentes lors de la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Des anomalies intervenant durant la réparation cellulaire peuvent imprimer à certaines cellules des altérations génétiques susceptibles à leur tour de se traduire par des amplifications de certains gènes, des mutations génétiques ou encore des translocations génétiques menant à des protéines de fusion. L'oncogenèse résulte de l'interaction entre différentes voies de signalisations cellulaires impliquant des protéines produites par l'expression de ces gènes<sup>11-14</sup>. L'importance de ces protéines dans la réplication cellulaire dépend du tissu où se trouvent ces cellules. Ces dernières ainsi altérées

se développent anormalement et ont une durée de vie qui peut se prolonger, un métabolisme différent, une division accélérée et un fonctionnement différent des cellules du tissu en question<sup>13-14</sup>. Sachant que les altérations génétiques sont la clé d'une meilleure prise en charge du CPNPC, les recherches actuelles ont investigué plusieurs facteurs ou biomarqueurs afin de pouvoir prédire le pronostic du patient ou offrir des traitements ciblés. Comme chaque cellule présente des mécanismes compensatoires, tous les biomarqueurs ne peuvent pas être ciblés, car si ceux-ci sont antagonisés ou neutralisés, d'autres voies de signalisation cellulaire peuvent être amplifiées pour compenser la voie en question<sup>12,13</sup>. Trois cibles biologiques sont présentement bien connues et font l'objet d'une prise en charge thérapeutique. La section qui suit présentera les trois cibles concernées, soit le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*Vascular endothelial growth factor*, VEGF le récepteur du facteur de croissance épidermique (*Epidermal growth factor receptor*, EGFR) et la protéine kinase EML4-ALK. La toxicité des inhibiteurs de l'EGFR ayant fait l'objet d'un récent article, ce marqueur sera discuté brièvement. Finalement, la mutation du KRAS, une enzyme activant la voie de signalisation du RAF/MEK pour la réplication cellulaire, a été étudiée comme cible thérapeutique n'ayant obtenu aucun succès clinique. Mais cette mutation, présente plus souvent chez les patients souffrant d'un adénocarcinome (près de 30 %) et les patients fumeurs, est un facteur indépendant associé à un mauvais pronostic<sup>12,15</sup>.

### **Antagonistes du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire**

L'angiogénèse est définie par la formation de nouveaux vaisseaux sanguins faisant suite à une migration et à une prolifération des cellules endothéliales. Ces nouveaux vaisseaux permettront aux cellules tumorales de se développer grâce à un apport sanguin et de se propager par des métastases à distance. L'angiogénèse anarchique observée en présence de cellules tumorales est régulée par des facteurs proangiogéniques et antiangiogéniques. Parmi les facteurs proangiogéniques, les facteurs de croissance, dont le VEGF, occupent un rôle important. La cellule tumorale sécrète donc le VEGF pour promouvoir sa survie et sa réplication<sup>16-18</sup>. Cependant, bien que plusieurs études aient observé un taux plus élevé en présence de tumeur et une survie moindre lors de la surexpression de ce facteur, le VEGF n'est pas un facteur diagnostique ou pronostique, mais une cible thérapeutique ayant démontré une efficacité clinique<sup>17,18</sup>. Contrairement à l'EGFR et à la protéine ALK, il n'est donc pas détecté ni recherché dans le tissu de biopsie.

Le premier agent antiangiogénique développé et le seul approuvé pour le traitement du cancer du poumon est le bevacizumab. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant, qui antagonise le VEGF circulant, empêchant par ce fait la liaison au récepteur, l'activation de la voie de signalisation et la réplication des cellules endothéliales<sup>18</sup>. Comme le bevacizumab empêche la formation de nouveaux vaisseaux et ne présente pas d'effet cytotoxique sur les cellules tumorales, il est indiqué en association avec la chimiothérapie en induction pour le traitement du CPNPC, et seul en entretien. L'utilisation de cet agent reste cependant limitée par les effets secondaires

qu'il occasionne<sup>18</sup>. Le bevacizumab est indiqué pour le traitement du CPNPC non épidermoïde, en l'absence de métastases cérébrales en raison du risque hémorragique (pulmonaire, intestinal et cérébral) associé à cet agent à la suite de saignements importants observés dans les études cliniques en présence d'un cancer épidermoïde ou de métastases cérébrales. Ce médicament peut causer des thromboses veineuses et artérielles, et son utilisation n'est pas recommandée pour les patients souffrant d'un cancer du poumon qui reçoivent une anticoagulothérapie. Les autres effets secondaires comprennent l'hypertension artérielle, la protéinurie, le retard de la cicatrisation et l'occlusion intestinale. En raison de ces effets secondaires et de la présence d'autres solutions thérapeutiques, le bevacizumab n'est pas couvert par l'assurance médicaments du Québec.

### **Données cliniques**

Deux études cliniques de phase III portant sur le bevacizumab sont présentement publiées. La première, ECOG 4599, est une étude de phase III à répartition aléatoire, comparant l'utilisation d'une chimiothérapie à base de carboplatine (aire sous la courbe, *Area under the curve*, AUC de 6) et de paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) toutes les trois semaines pendant six cycles, en association avec le bevacizumab à raison de 15 mg/kg (dès le premier cycle et jusqu'à progression de la maladie), à l'utilisation de la même chimiothérapie avec placebo pour les patients traités en première intention pour un CPNPC non épidermoïde à un stade avancé ou métastatique (stade IIIb ou IV) sans métastases cérébrales avec un statut de performance selon ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 à 1<sup>19</sup>. Une amélioration de la survie globale (12,3 mois comparativement à 10,3 mois,  $p = 0,003$ ) ainsi qu'une amélioration de la survie sans progression de la maladie (6,2 *versus* 4,5 mois,  $p = 0,001$ ) ont été observées dans le groupe recevant le bevacizumab. Cependant, 15 décès liés au traitement ont été notés dans ce groupe (hémorragie pulmonaire, complications de neutropénie fébrile, saignements gastro-intestinaux, complications cérébrovasculaires et embolie pulmonaire) comparativement à deux décès de patients du groupe placebo.

La deuxième étude, AVAiL, est une étude de phase III à répartition aléatoire évaluant l'ajout du bevacizumab à une chimiothérapie à base de cisplatine à raison de 80 mg/m<sup>2</sup> et de gemcitabine à une dose de 1250 mg/m<sup>2</sup> pendant six cycles<sup>20</sup>. L'étude comptait trois groupes, le premier recevant le bevacizumab à 7,5 mg/kg toutes les trois semaines, le deuxième, 15 mg/kg toutes les trois semaines et le troisième recevant un placebo. Les patients des deux premiers groupes recevaient le bevacizumab jusqu'à progression de la maladie. Les critères d'inclusion et d'exclusion des patients étaient semblables à ceux de l'étude ECOG 4599. Une amélioration de la survie sans progression de la maladie a été observée avec l'ajout du bevacizumab (6,7 mois avec une dose de 7,5 mg/kg comparativement à 6,5 mois avec une dose de 15 mg/kg comparativement à 6,1 mois dans le groupe placebo; respectivement  $p = 0,003$  et  $p = 0,03$  pour chaque dose comparativement au placebo). La durée du suivi n'a pas permis de procéder à une analyse finale des données de survie, mais l'analyse intermédiaire n'a pas montré de différence significative de la survie globale lors de l'ajout du bevacizumab. Les effets secondaires étaient similaires entre les deux doses de bevacizumab, et le nombre de décès secondaires au traitement était le même entre les trois groupes.

## Inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique

Le récepteur de l'EGFR lie par le domaine extracellulaire le facteur de croissance épidermique. Cette liaison mène à l'activation des voies de signalisation responsables de la prolifération cellulaire, de l'inhibition de l'apoptose, de l'angiogénèse et de la propagation des cellules tumorales. La surexpression de ce récepteur est observée lors du développement et de la progression du CPNPC. Des mutations qui amplifient la réponse et activent ces récepteurs ont été découvertes. Elles se trouvent plus fréquemment dans les adénocarcinomes (prévalence de 10 à 40 %), parmi les non-fumeurs, les femmes et dans les populations asiatiques (30 à 50 % comparativement à 15 à 20 % parmi les Caucasiens présentant un adénocarcinome)<sup>13</sup>. Les domaines intracellulaires de mutations majeures présentement connus sont : la délétion de l'exon 19, les mutations de l'exon 21 (L858R), de l'exon 18 (G719X) et de l'exon 20 (T790M). La délétion de l'exon 19 et la mutation de l'exon 21 sont les plus fréquentes avec une prévalence totale de plus de 85 % et sont, avec la mutation de l'exon 18, sensibles aux inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR de première génération (erlotinib et gefitinib) et de deuxième génération (afatinib)<sup>12,14,21</sup>. La mutation T790M de l'exon 20 est quant à elle associée à une résistance au traitement de première génération<sup>21</sup>. L'étude en cours d'autres mutations plus rares devrait permettre de comprendre les mécanismes de résistance aux inhibiteurs de l'EGFR. Les effets secondaires de l'inhibition de l'action du EGF sont : les toxicités cutanées, les altérations unguéales, les réactions gastro-intestinales (nausées, diarrhées et mucosités), les toxicités pulmonaires, les troubles électrolytiques et les réactions ophtalmiques<sup>22</sup>. Les effets les plus fréquents sont les réactions cutanées et les diarrhées. Les effets cutanés apparaissent en moyenne entre sept et dix jours après le début du traitement. Certaines références ont rapporté une corrélation entre ces éruptions cutanées et la réponse clinique. Cette corrélation n'a cependant pas été confirmée par d'autres études fondées<sup>22</sup>. Une autre catégorie de médicament inhibant l'action de l'EGF est un anticorps monoclonal, le cetuximab, qui lie le domaine extracellulaire du récepteur pour prévenir son activation.

### Données cliniques

Les deux inhibiteurs réversibles de la tyrosine kinase de première génération sont le gefitinib et l'erlotinib. Ces deux médicaments ont d'abord été étudiés en deuxième et troisième ligne de traitement. La première étude portant sur le gefitinib est une étude de phase III à répartition aléatoire, contrôlée et multicentrique, l'étude ISEL<sup>23</sup>. Elle a comparé l'utilisation du gefitinib à 250 mg par jour au placebo en deuxième ou troisième ligne de traitement, pour les patients présentant un CPNPC localement avancé ou métastatique. Les résultats n'ont pas démontré de différence de survie entre les deux groupes (5,6 mois avec le gefitinib comparativement à 5,1 mois avec placebo;  $p = 0.087$ ). La survie globale était différente lors de l'analyse de sous-groupes dans la population asiatique (survie médiane 9,5 mois avec le gefitinib *vs* 5,5 mois avec placebo,  $p = 0,01$ ). Cette étude n'a donc pas permis de démontrer une efficacité en deuxième ligne ou troisième ligne de traitement dans une population générale de patients atteints de CPNPC.

Quant à l'erlotinib, l'étude BR 21 a permis son approbation en deuxième ou troisième ligne de traitement<sup>24</sup>. Il s'agit d'une étude à répartition aléatoire de phase III, multicentrique, évaluant l'efficacité de l'erlotinib en deuxième ou troisième lignes de traitement d'un CPNPC localement avancé ou métastatique. Les patients étaient répartis pour recevoir l'erlotinib 150 mg une fois par jour ou le placebo. La survie médiane, indépendamment du statut EGFR, était de 6,7 mois dans le groupe erlotinib comparativement à 4,7 mois avec le placebo ( $p < 0,001$ ) et le taux de réponse était de 8,9 % avec l'erlotinib *versus* moins de 1 % avec le placebo ( $p < 0,001$ ). Lors de l'analyse de sous-groupes, l'avantage sur la survie était maintenu parmi les patients exprimant une mutation de l'EGFR, les patients asiatiques, les non-fumeurs et les patients présentant un adénocarcinome. Ces deux études ont permis d'observer une efficacité supérieure des inhibiteurs de l'EGFR dans des populations spécifiques. D'autres études en deuxième ligne ont été publiées par la suite, dont l'étude INTEREST comparant l'efficacité du gefitinib avec le docetaxel en deuxième ligne de traitement<sup>25</sup>. Cette étude a réparti les patients présentant un CPNPC à un stade localement avancé ou métastatique réfractaire à une première ligne de traitement à base de platines (carboplatine ou cisplatine). Le gefitinib n'était pas inférieur au docetaxel avec une survie médiane respectivement de 7,6 mois comparativement à 8 mois. Une stratification a été réalisée selon la surexpression du gène du EGFR et non selon la mutation du EGFR. Cette stratification n'a pas démontré de différence entre le gefitinib et le docetaxel.

Les études en première ligne de traitement ont confirmé le rôle des mutations sur la sensibilité au gefitinib et à l'erlotinib. Ainsi, l'indication du gefitinib en première ligne de traitement a été obtenue à la suite de l'étude IPASS réalisée en Asie<sup>26</sup>. Cette étude de phase III à répartition aléatoire a évalué l'efficacité du gefitinib dosé à 250 mg par jour comparativement à une chimiothérapie de première ligne (carboplatine AUC de 5 ou de 6 avec le paclitaxel dosé à 200 mg/m<sup>2</sup>) auprès de patients souffrant d'un CPNPC localement avancé ou métastatique. Les résultats ont démontré une amélioration significative de la survie des patients présentant des mutations du EGFR et traités avec le gefitinib (survie médiane de 9,5 mois *vs* 6,3 mois ( $p < 0,001$ )). La survie des patients sans mutations était de 1,5 mois lorsqu'ils étaient traités avec le gefitinib comparativement à 5,5 mois avec la chimiothérapie ( $p < 0,001$ ). Comme l'étude IPASS a été réalisée auprès d'une population asiatique, qui est connue pour présenter un taux plus élevé de mutations du EGFR, une seconde étude multicentrique réalisée en Europe, EURTAC, a comparé l'efficacité de l'erlotinib dosé à 150 mg une fois par jour comparativement à une chimiothérapie standard de première intention pour le traitement d'un CPNPC touchant des patients caucasiens présentant une mutation du EGFR<sup>27</sup>. Les patients inclus dans l'étude devaient présenter une délétion de l'exon 19 ou une mutation L858R de l'exon 21. L'objectif primaire, soit la survie sans progression, a augmenté dans le groupe recevant l'erlotinib, soit 9,7 mois comparativement à 5,2 mois avec la chimiothérapie ( $p < 0,0001$ ). La survie globale, un objectif secondaire de l'étude, n'était pas différente entre les deux groupes. Cette étude laisse donc voir une certaine efficacité de l'erlotinib dans la population caucasienne en présence de mutations spécifiques.

Dans ces études, les effets secondaires correspondaient aux prévisions, soit une toxicité cutanée et des diarrhées plus importantes dans les groupes de traitement avec les inhibiteurs du EGFR et une toxicité hématologique et des neuropathies plus importantes dans les groupes ayant reçu une chimiothérapie. Malheureusement, la maladie des patients présentant les mutations du EGFR progresse après une durée moyenne de traitement de 10 à 14 mois en raison de l'apparition de résistance à ces inhibiteurs de tyrosine kinase de première génération<sup>21,28</sup>. Une deuxième génération a donc été développée avec comme seul médicament sur le marché (non encore approuvé au Canada), l'afatinib. Il s'agit d'un inhibiteur irréversible de la tyrosine kinase du récepteur EGFR. Les analyses in vitro ont révélé un effet contre la mutation T790M (de l'exon 20) responsable de la résistance, ainsi que d'autres mutations, mais aucune donnée clinique n'a confirmé ces observations<sup>14,21</sup>. LUX 3 est la première étude de phase III évaluant l'efficacité de l'afatinib en première ligne de traitement d'un adénocarcinome pulmonaire localement avancé ou métastatique avec une mutation de l'EGFR<sup>29</sup>. Les patients recevaient de l'afatinib dosé à 40 mg par voie orale, une fois par jour, jusqu'à progression de la maladie ou de la cisplatine à 75 mg/m<sup>2</sup> avec du pemetrexed à 500 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 jours pendant 4 à 6 cycles. Dans 89 % des cas, les patients présentaient une mutation de l'exon 19 ou de l'exon 21. L'objectif primaire de l'étude, la survie sans progression, était amélioré significativement avec afatinib comparativement à la chimiothérapie (11,1 mois comparativement à 6,9 mois,  $p = 0,0004$ ). Les données préliminaires ne montrent pas d'avantage de la survie globale, mais le résultat final de la survie médiane n'a pas encore été atteint. D'autres études sont en cours avec cette molécule auprès de patients présentant spécifiquement la mutation T790M.

Finalement, les données cliniques portant sur le cetuximab montrent une efficacité conflictuelle. En effet, l'étude FLEX a comparé l'ajout du cetuximab *versus* le placebo à une chimiothérapie de première ligne à base de cisplatine et de vinorelbine pour le traitement de patients souffrant d'un CPNPC et présentant une amplification du gène EGFR<sup>30</sup>. Les résultats ont montré une amélioration significative de la survie globale avec l'ajout du cetuximab (11,2 mois comparativement à 10,1 mois,  $p = 0,044$ ), mais pas de différence significative de la survie sans progression de la maladie. Une deuxième étude a évalué l'ajout du cetuximab *versus* le placebo à une chimiothérapie à base d'une combinaison de carboplatine et d'une taxane (paclitaxel ou docetaxel) pour le traitement des patients souffrant de CPNPC localement avancé ou métastatique<sup>31</sup>. Cette étude n'a pas démontré d'avantage sur la survie (9,7 mois comparativement à 8,4 mois,  $p = 0,169$ ) ou sur la survie sans progression de la maladie (4,4 mois comparativement à 4,2 mois,  $p = 0,24$ ). Le cetuximab n'est donc pas remboursé par l'assurance médicaments du Québec en raison du mince avantage thérapeutique et du coût du médicament.

### **Inhibiteurs de la protéine kinase anaplasique du lymphome (*Anaplastic lymphoma kinase, ALK*)**

La protéine kinase ALK est constituée d'un domaine transmembranaire et d'un domaine tyrosine kinase

intracellulaire. Elle a été découverte initialement dans les cellules anaplasiques du lymphome, dont le ligand n'est pas très bien défini. Ce récepteur agit sur les voies de signalisation cellulaire qui régulent la réplication des cellules. Un réarrangement du gène ALK par des translocations avec d'autres régions chromosomiques a mené à l'apparition de protéines de fusion, des protéines oncogènes avec activation indépendante des voies de signalisation favorisant la prolifération tumorale. Dans le CPNPC, le gène EML4 (*echinoderm microtubule associated protein-like 4*) est impliqué avec le gène ALK dans la translocation, le résultat étant la protéine de fusion EML4-ALK<sup>32</sup>. Cette protéine est présente dans 3 à 5 % des cas de cancer du poumon, principalement parmi les patients non fumeurs ou fumeurs légers, les jeunes patients, en présence d'un adénocarcinome à l'histologie et en l'absence d'autres mutations génétiques (EGFR et KRAS)<sup>28,32-33</sup>. Le crizotinib est le premier et le seul inhibiteur oral de la phosphorylation de la tyrosine kinase des protéines de fusion ALK, dont AML4-ALK, il inhibe également le domaine kinase du récepteur MET, un autre pro-oncogène. Les effets secondaires les plus rapportés dans les études cliniques sont des troubles gastro-intestinaux (nausées et diarrhées), une élévation des enzymes hépatiques, des réactions ophtalmiques (photopsie [sensation lumineuse perçue par l'œil sans qu'elle ait été provoquée par la lumière, due à une excitation directe de la rétine et du nerf optique], une vision brouillée et une altération de la vision), un œdème périphérique, une prolongation de l'intervalle QT et de la bradycardie, de la dysgueusie, de la fatigue et, moins fréquemment, des maladies pulmonaires interstitielles<sup>32,33,34</sup>.

### **Données cliniques**

Le crizotinib a été approuvé initialement en avril 2012 par Santé Canada sur la base d'études de phases I et II, en raison du taux de réponse élevé, soit entre 50 et 57 % comparativement à un taux de réponse à une chimiothérapie de deuxième ligne de 10 % et une survie sans progression de la maladie de six à dix mois comparativement à deux à trois mois pour les patients ayant reçu une chimiothérapie<sup>33</sup>. L'étude PROFILE 1007 de phase III a confirmé les données disponibles<sup>35</sup>. Cette étude randomisée comprenait 347 patients présentant un CPNP localement avancé ou métastatique et ayant déjà reçu une première ligne à base de platines. Ces patients recevaient soit le crizotinib dosé à 250 mg deux fois par jour ou une chimiothérapie de deuxième ligne selon le choix du médecin traitant (docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines ou pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines). Dans cette étude, 52 % des patients étaient des caucasiens, 45 % étaient asiatiques et 95 % des patients avaient un adénocarcinome. La survie sans progression de la maladie était de 7,7 mois dans le groupe crizotinib et de trois mois dans celui de la chimiothérapie ( $p < 0,001$ ), le taux de réponse était de 65 % dans le groupe crizotinib comparativement à 20 % dans celui de la chimiothérapie ( $p < 0,001$ ). Il n'y avait pas de différence de survie lors de l'analyse intermédiaire, mais l'étude a permis aux patients du groupe chimiothérapie, dont la maladie avait progressé, de recevoir du crizotinib, ce qui laisse supposer un effet bénéfique même si la molécule est administrée en troisième ligne. Le profil de toxicité correspondait aux prévisions, que ce soit avec crizotinib ou la chimiothérapie. D'autres études de phase III sont présentement en cours afin d'évaluer l'efficacité du crizotinib en première ligne pour les patients présentant la translocation du gène ALK.

## Approches thérapeutiques

Le traitement du cancer du poumon dépend du stade de la maladie, du type histologique et des caractéristiques du patient (statut de performance, présence de comorbidités et âge du patient). La classification selon les stades repose sur la taille de la tumeur, de l'atteinte ganglionnaire et de la présence de métastases. Le tableau I décrit les stades du cancer du poumon. Le pronostic de la maladie dépend également du stade de la maladie. Ainsi, la survie à cinq ans lorsque la maladie est opérable est de 58 à 73 % pour les patients au stade I de la maladie, de 36 à 46 % au stade II et de 10 à 30 % en présence d'un stade IIIa; pour la maladie non opérable localement avancée (stade IIIb) ou métastatique (stade IV), le traitement sera palliatif, et la survie après un traitement à base de platines (cisplatine ou carboplatine) est de huit à 10 mois<sup>2,6,8</sup>. Malheureusement, plus de 50 % des patients sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique<sup>6</sup>. Pour l'instant, il n'y a pas de traitement préventif du cancer du poumon<sup>36</sup>. La cessation tabagique reste cependant la meilleure prévention. Comme 85 à 90 % des décès par cancer du poumon sont associés au tabagisme (actif ou passif) et que le risque de cancer augmente avec la durée de la consommation de tabac et la quantité de cigarettes, encourager la cessation tabagique représente la meilleure approche préventive<sup>2,8,36</sup>.

**Tableau I.** Stades du cancer du poumon non à petites cellules<sup>2,3</sup>

STADE DE LA MALADIE	STATUT TNM CORRESPONDANT
Stade Ia	T1a - T1b; N0; M0
Stade Ib	T2a; N0; M0
Stade IIa	T1a - T1b - T2a; N1; M0 T2b; N0; M0
Stade IIb	T2b; N1; M0 T3; N0; M0
Stade IIIa	T1a - T1b - T2a-T2b; N2; M0 T3; N 1-2; M0 T4; N0-1; M0
Stade IIIb	T4; N2; M0 T1-4; N3; M0
Stade IV	T1-4; N1-3; M1
<p>T = taille de la tumeur; T1 est une tumeur ≤ 3 cm entourée d'un parenchyme pulmonaire ou de la plèvre viscérale sans envahissement de la bronche lobaire (T1a = tumeur ≤ 2 cm; T1b = tumeur &gt; 2 cm et ≤ 3 cm); T2 est une tumeur &gt; 3 cm et ≤ 7 cm, ou une tumeur avec : atélectasie ou pneumopathie s'étendant au hile sans atteinte du poumon en entier, invasion viscérale de la plèvre ou atteinte de la bronche principale souche (T2a = tumeur &gt; 3 cm mais ≤ 5 cm; T2b = tumeur &gt; 5 cm et ≤ 7 cm); T3 est une tumeur &gt; 7 cm ou tumeur avec : atélectasie ou pneumopathie s'étendant au hile avec atteinte de tout le poumon, nodules séparés dans un même lobe ou encore extension sur la paroi thoracique, le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale ou le péricarde pariétal; T4 est une tumeur de n'importe quelle taille avec des extensions au cœur, aux vaisseaux majeurs, à l'œsophage, à la trachée, aux vertèbres, à la carène ou avec des nodules multiples dans un autre lobe ipsilatéral.</p> <p>N = atteinte des nodules lymphatiques; N0 indique une absence d'atteinte ganglionnaire; N1 indique une métastase péribronchiale ipsilatérale et/ou périhilaire et des ganglions intrapulmonaires par extension directe; N2 indique une atteinte médiastinale ipsilatérale et/ou sous-carénaire; N3 indique une atteinte ganglionnaire controlatérale médiastinale, controlatérale hilare, ipsilatérale ou controlatérale scalène ou avec implication des ganglions supra-claviculaires.</p> <p>M = métastase à distance; M0 indique l'absence de métastases; M1a indique la présence de nodules controlatéraux, de nodules pleuraux ou une carcinomatose pleurale; M1b : indique la présence de métastases à distance.</p>	

## Traitement du stade I et II

La résection chirurgicale, par pneumectomie ou lobectomie, est l'approche principale et curative adoptée pour les patients ne présentant pas de contre-indication et dont le cancer en est à ces stades. Si le patient n'est pas admissible à une chirurgie, la radiothérapie est l'option non invasive disponible, bien qu'elle ait une efficacité inférieure à la chirurgie standard, l'objectif thérapeutique reste néanmoins curatif<sup>2,8</sup>. La chimiothérapie et la radiothérapie adjuvantes ne sont pas recommandées pour le stade I, étant donné les résultats délétères obtenus avec ce groupe de patients dans les études cliniques<sup>37-39</sup>. La chimiothérapie adjuvante est indiquée pour le stade II en présence d'une atteinte ganglionnaire pour les patients avec un statut de performance adéquat. Lorsque les marges sont positives après une résection chirurgicale de la tumeur, la radiothérapie adjuvante est recommandée pour les stades I et II<sup>39</sup>. Le tableau II résume les protocoles de chimiothérapie adjuvants utilisés.

**Tableau II.** Chimiothérapie utilisée en a) néoadjuvant et adjuvant b) concomitance avec la radiothérapie

A) CHIMIOTHÉRAPIE UTILISÉE EN NÉOAJUVANT SUR 2 CYCLES OU EN ADJUVANT SUR 4 CYCLES	
Cisplatine 50 mg/m <sup>2</sup> iv aux jours 1 et 8 et vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> iv aux jours 1, 8, 15 et 22	Cycle de 28 jours (étude JBR.10 y compris les stades Ib et II) <sup>38</sup>
Cisplatine 100 mg/m <sup>2</sup> iv au jour 1; vinorelbine 30 mg/m <sup>2</sup> iv aux jours 1, 8, 15 et 22	Cycle de 28 jours (étude ANITA y compris les stades Ib, II et IIIa) <sup>61</sup>
Cisplatin 75-80 mg/m <sup>2</sup> iv au jour 1; vinorelbine 25-30 mg/m <sup>2</sup> iv aux jours 1 et 8	Cycle de 21 jours (plusieurs études disponibles) <sup>8</sup>
Cisplatine 100 mg/m <sup>2</sup> iv au jour 1; étoposide 100 mg/m <sup>2</sup> iv aux jours 1 à 3	Cycle de 28 jours (plusieurs études disponibles) <sup>8</sup>
Cisplatine 80 mg/m <sup>2</sup> aux jours 1, 22, 43 et 64; vinblastine 4 mg/m <sup>2</sup> iv aux jours 1, 8, 15, 22, 29 et toutes les 2 semaines après le jour 43.	Cycle de cisplatine de 21 jours sur 4 cycles (protocole peu utilisé) <sup>8</sup>
Cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> iv au jour 1; gemcitabine 1250 mg/m <sup>2</sup> aux jours 1 et 8	Cycle de 21 jours (étude portant sur les stades IIb et IIIa) <sup>8</sup>
B) CHIMIOTHÉRAPIE UTILISÉE EN CONCOMITANCE AVEC LA RADIOTHÉRAPIE	
Cisplatine 50 mg/m <sup>2</sup> iv aux jours 1, 8, 29 et 36; étoposide 50 mg/m <sup>2</sup> iv aux jours 1 à 5 et 29 à 33; avec la radiothérapie thoracique à partir du jour 1 de 45 Gy sur 5 semaines (protocole SWOG 9019) <sup>62</sup>	
Cisplatine 100 mg/m <sup>2</sup> iv aux jours 1 et 29; vinblastine 5 mg/m <sup>2</sup> iv aux jours 1, 8, 15, 22 et 29; avec la radiothérapie thoracique à partir du jour 1 de 60 Gy sur une période de 6 semaines. (protocole RTOG 9410) <sup>63</sup>	

Gy : gray; IV : intraveineux

## Traitement du stade IIIa

D'une façon générale, la maladie au stade IIIa est opérable ou non opérable, selon l'état du patient (statut de performance et présence de comorbidités), le degré d'atteinte ganglionnaire (atteinte N0 ou N1 *versus* atteinte N2 médiastinale minimale ou masse volumineuse dite *bulky*) et la taille de la tumeur (T1-3 opérable alors qu'une tumeur T4 ne l'est que dans de rares cas bien sélectionnés)<sup>8,37,40,41</sup>. Les stades III par atteinte ganglionnaire peuvent être traités par la radiothérapie et la chimiothérapie (séquentielle ou concomitante) avec ou sans chirurgie. La prise en charge de ce type de cancer devrait être discutée en équipe multidisciplinaire. Les tumeurs

de l'apex pulmonaire peuvent bénéficier d'une approche agressive comprenant une radio-chimiothérapie d'induction suivie d'une chirurgie<sup>8,41</sup>. Le tableau II résume les protocoles de chimiothérapie utilisés en adjuvant et en néoadjuvant, ainsi que les deux protocoles de chimiothérapie utilisés avec la radiothérapie.

### Traitement du stade IIb et IV

En présence d'un stade IIb, on recommande un traitement avec de la chimiothérapie en concomitance avec la radiothérapie lorsque le patient a un statut de performance adéquat (ECOG 0 ou 1), et lorsqu'une radiothérapie est indiquée, le régime de chimiothérapie est tel que l'illustre le tableau II<sup>41</sup>. S'il y a présence d'une métastase unique, le patient peut être traité par résection chirurgicale de la tumeur au site primaire et au site métastatique selon le statut de performance, le site de métastase et l'importance (taille) de la métastase, une chimiothérapie adjuvante est indiquée dans ce cas<sup>37</sup>. La section suivante discutera des données cliniques sur le traitement palliatif du stade IIIb/IV.

#### Traitement de première intention

La thérapie ciblée a rajouté des options thérapeutiques importantes, cependant, la chimiothérapie associée à une combinaison de platines et à un autre agent cytotoxique (paclitaxel, docetaxel, irinotecan, vinorelbine, gemcitabine ou pemetrexed) pendant quatre à six cycles reste le traitement standard pour les patients bénéficiant d'un bon statut de performance (ECOG 0 ou 1) et ayant un statut de récepteur EGFR inconnu ou non muté<sup>42</sup>. Il est établi qu'une chimiothérapie associée à une combinaison de deux agents de chimiothérapie est supérieure à une monothérapie<sup>42,43</sup>. L'étude de Schiller et coll. a comparé quatre de ces combinaisons de chimiothérapie pour le traitement de première intention d'un CPNPC localement avancé ou métastatique<sup>44</sup>. La survie médiane obtenue était de 7,8 mois avec la cisplatine et le paclitaxel, de 8,1 mois avec la cisplatine et le gemcitabine, de 7,4 mois avec la cisplatine et le docetaxel et de 8,1 mois avec la carboplatine et le paclitaxel. L'efficacité des quatre protocoles et la tolérance des patients étaient donc semblables. Dans cette étude, les patients ayant un statut de performance de 0 à 1 avaient une meilleure survie médiane (respectivement de 10,8 mois et de 7,1 mois) comparativement aux patients ayant un statut de performance de 2 (3,9 mois) lors d'un traitement de chimiothérapie. L'étude de Scagliotti et coll. a également conclu à une efficacité semblable entre une chimiothérapie à base de cisplatine et de vinorelbine, de cisplatine et de gemcitabine et de carboplatine et de paclitaxel<sup>45</sup>. La venue du pemetrexed a ajouté une autre réflexion. En fait, l'histologie a pris une place importante après la publication de l'étude de Scagliotti et coll. comparant l'association de pemetrexed et de cisplatine à l'association de gemcitabine et de cisplatine pour le traitement de première intention des patients souffrant d'un CPNPC localement avancé ou métastatique<sup>46</sup>. La survie médiane des patients ayant un adénocarcinome était meilleure avec la combinaison de cisplatine et de pemetrexed (12,6 mois comparativement à 10,9 mois avec le gemcitabine combiné à la cisplatine,  $p = 0,03$ ) et elle était meilleure aussi pour les patients ayant un carcinome à cellules larges (10,4 mois *versus* 6,7 mois avec la cisplatine combiné à la gemcitabine,  $p = 0,03$ ). L'association de la gemcitabine avec la cisplatine était cependant supérieure pour les patients

avec une histologie épidermoïde, qui obtenaient une survie médiane de 10,8 mois comparativement à 9,4 mois avec la combinaison de pemetrexed et de cisplatine, ( $p = 0,05$ ).

Comme le statut de performance est un facteur prédictif de la survie après une chimiothérapie, une question se posait sur l'utilisation de la chimiothérapie pour les patients dont l'état général était moins favorable, soit les patients avec un statut de performance de 2, qui tolèrent moins la chimiothérapie, l'avantage sur la survie d'une combinaison avec une platine restait à démontrer. L'étude de Zukin et coll. a évalué l'utilisation du pemetrexed seul en le comparant à l'association de carboplatine et de pemetrexed en première intention pour le traitement d'un CPNPC localement avancé ou métastatique chez 217 patients ayant un statut de performance de 2<sup>47</sup>. La survie médiane était de 5,3 mois avec le pemetrexed seul et de 9,3 mois avec l'association pemetrexed et carboplatine ( $p = 0,001$ ), le taux de réponse était de 10,5 % avec le pemetrexed seul *versus* 24 % avec la combinaison ( $p = 0,032$ ). La toxicité hématologique était plus importante avec la combinaison, sans différence entre les deux groupes quant à l'incidence de thrombocytopénie et de neutropénie fébrile. Quatre décès secondaires à l'association de chimiothérapie (par insuffisance rénale, septicémie, pneumonie et thrombocytopénie) ont été rapportés dans cette étude.

Finalement, les patients ayant une mutation de récepteur EGFR, tel que nous l'avons discuté précédemment, ont obtenu une réponse thérapeutique supérieure avec l'utilisation des inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur de l'EGF. Notons que la recherche de mutations de l'EGFR est seulement destinée aux patients ayant un cancer non épidermoïde, en raison de la prévalence de mutations plus importante dans ce groupe de patients, tel que nous l'avons mentionné précédemment. Le tableau III résume tous les traitements indiqués en première intention.

#### Traitement d'entretien

Le traitement d'entretien se définit comme la poursuite de la chimiothérapie immédiatement après quatre à six cycles d'une chimiothérapie de première intention lors de l'obtention d'une réponse partielle ou d'une stabilisation de la maladie. Il s'administre jusqu'à la progression de la maladie. La poursuite du traitement peut se faire avec le même agent de chimiothérapie ou la même thérapie ciblée utilisés en première ligne, il s'agit dans ce cas d'un entretien en continuation. Les médicaments évalués dans cette indication sont : le bevacizumab, le cetuximab, le pemetrexed, la gemcitabine et le paclitaxel. Dans le cas où l'agent de chimiothérapie ou la thérapie ciblée sont différents de ce qui a été utilisé en induction en première intention, le traitement est alors un entretien modifié ou de *switch*. Les médicaments étudiés dans ces cas sont : le docetaxel, le pemetrexed et l'erlotinib<sup>48</sup>. Jusqu'à présent, les études ayant démontré un avantage sur la survie à l'aide de la thérapie d'entretien en continuation sont seulement les études portant sur le pemetrexed et le bevacizumab. L'étude de Sandler et coll., tel qu'elle a été décrite précédemment, a démontré une survie prolongée de deux mois avec le bevacizumab en induction et en continuation, mais le groupe comparateur comportait la chimiothérapie seule en induction et le placebo en continuation<sup>19</sup>. L'étude n'a donc pas évalué le seul effet

**Tableau III.** Chimiothérapie palliative de première intention pour le cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique<sup>8,42</sup>

CHIMIOTHÉRAPIE	POSOLOGIE	PARTICULARITÉS
Cisplatine/ Gemcitabine <sup>46</sup>	Cisplatine 75-100 mg/m <sup>2</sup> iv au jour 1 et gemcitabine 1000-1250 mg/m <sup>2</sup> iv aux jours 1 et 8. Cycle de 21 jours sur 4 à 6 cycles	- Cisplatine modifiée pour carboplatine selon AUC de 5 en cas de toxicité rénale ou otique - Protocole utilisé en présence d'une histologie épidermoïde considérant la supériorité à l'association cisplatine et pemetrexed dans l'étude de Scagliotti GV et coll. <sup>46</sup>
Cisplatine/ Vinorelbine <sup>45</sup>	Cisplatine 100 mg/m <sup>2</sup> iv au jour 1 et vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> iv aux jours 1, 8, 15 et 22. Cycle de 28 jours sur 4 à 6 cycles	- Protocole peu utilisé étant donné la disponibilité de solutions de remplacement mieux tolérées pour une efficacité semblable <sup>45</sup>
Cisplatine/ Docetaxel <sup>44</sup>	Cisplatine 75 mg/m <sup>2</sup> iv au jour 1 et docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> iv au jour 1. Cycle de 21 jours sur 4 à 6 cycles	- Protocole peu utilisé considérant la disponibilité de solutions de remplacement mieux tolérées pour une efficacité semblable <sup>44</sup> - Prémédication avec dexaméthasone nécessaire avec le docetaxel
Carboplatine/ Paclitaxel <sup>44</sup>	Carboplatine selon AUC de 6 iv au jour 1 et paclitaxel 200-225 mg/m <sup>2</sup> iv au jour 1. Cycle de 21 jours sur 4 à 6 cycles	- Prémédication au paclitaxel : Dexaméthasone 20 mg po à prendre la veille de la chimiothérapie et le matin de la chimiothérapie
Cisplatine/ Pemetrexed <sup>46</sup>	Cisplatine 7 mg/m <sup>2</sup> iv au jour 1 et Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> iv au jour 1. Cycle de 21 jours sur 4 à 6 cycles	- Prémédication nécessaire au Pemetrexed avec acide folique, vitamine B12 et dexaméthasone - Cisplatine modifié pour carboplatine selon AUC de 5 en cas de toxicité rénale ou otique - Protocole utilisé lors d'une histologie non épidermoïde <sup>46</sup>
Gefitinib <sup>26</sup>	250 mg po une fois par jour jusqu'à progression de la maladie	- Utilisé en première intention en présence d'une mutation positive du EGFR à l'exon 21, 18 ou d'une délétion de l'exon 19
Crizotinib <sup>33,35</sup>	250 mg po deux fois par jour jusqu'à progression de la maladie	- Utilisé en présence d'une translocation du gène ALK exprimée par la présence de la protéine EML4-ALK. - Étude de phase III en cours pour l'utilisation en première ligne, car utilisation courante suite aux études de phase II - Traitement non encore remboursé au Québec (à l'étude)
Carboplatine/ Paclitaxel/ Bevacizumab <sup>19</sup>	Carboplatine selon AUC de 6 iv au jour 1, paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> iv au jour 1. Cycle de 21 jours sur 4 à 6 cycles. Avec Bevacizumab 15 mg/kg iv au jour 1, cycle de 21 jours à continuer jusqu'à progression de la maladie	- Traitement non couvert au Québec - Prémédication au paclitaxel nécessaire - Protocole utilisé en présence d'une histologie non épidermoïde <sup>19</sup>
Cisplatine/ Vinorelbine/ Cetuximab <sup>29</sup>	Cisplatine 80 mg/m <sup>2</sup> iv au jour 1, vinorelbine 25 mg/m <sup>2</sup> iv aux jours 1 et 8. Cycle de 21 jours sur 4 à 6 cycles. Avec Cetuximab 400 mg/m <sup>2</sup> iv à la semaine 1 puis 250 mg/m <sup>2</sup> iv toutes les semaines jusqu'à progression de la maladie	- Traitement non approuvé au Québec en raison des données contradictoires sur la survie selon les études <sup>29,30</sup>

ALK : protéine kinase anaplasique du lymphome; AUC : Area Under the Curve (aire sous la courbe); EGFR : récepteur du facteur de croissance épidermique; iv : intraveineux; po : per os

d'entretien du bevacizumab. L'étude PARAMOUNT de Paz-Ares et coll., a évalué, quant à elle, l'effet du pemetrexed comparé au placebo en continuation après une chimiothérapie à base de cisplatine et de pemetrexed sur quatre cycles auprès de patients atteints d'un CPNPC non épidermoïde, en raison de l'efficacité du pemetrexed en présence de ce type histologique<sup>49</sup>. La survie médiane obtenue était de 13,9 mois avec le pemetrexed comparativement à 11 mois dans le groupe placebo ( $p = 0,019$ ).

Pour ce qui est de l'entretien avec un agent modifié, la survie était statistiquement meilleure avec le pemetrexed en entretien (une survie médiane de 13,4 mois comparativement à 10,6 mois avec le placebo,  $p = 0,012$ ) et avec l'erlotinib en entretien sans égard à la mutation de l'EGFR (survie médiane de 12 mois comparativement à 11 mois avec le placebo,  $p = 0,01$ )<sup>50,51</sup>. Dans les deux études, le pemetrexed et l'erlotinib étaient administrés après une induction avec une chimiothérapie combinant une platine et un autre agent cytotoxique approuvé en première ligne à l'exception du pemetrexed dans l'étude d'entretien portant précisément sur cette molécule. Le docetaxel en entretien a amélioré la survie sans progression de la maladie (5,7 mois *versus* 2,7 mois,  $p < 0,001$ ), sans avantage statistiquement significatif

sur la survie globale, car contrairement aux deux autres médicaments, l'objectif de l'étude consistait à évaluer l'efficacité du docetaxel en entretien ou en deuxième ligne, le groupe comparateur était donc le docetaxel en deuxième ligne<sup>52</sup>.

### Traitement de deuxième intention

Le docetaxel a été le premier médicament approuvé en deuxième ligne pour le traitement du cancer du poumon lors d'une progression faisant suite à un traitement de chimiothérapie à base de platine. Deux études de phase III ont mené à l'approbation du docetaxel. La première étude, TAX 317, a comparé deux doses de docetaxel, soit 75 mg/m<sup>2</sup> et 100 mg/m<sup>2</sup> intraveineux toutes les trois semaines, au placebo en deuxième ligne<sup>53</sup>. Seule une dose de docetaxel de 75 mg/m<sup>2</sup> a démontré un avantage sur la survie médiane, soit 7,5 mois comparativement à 4,6 mois avec le placebo ( $p = 0,01$ ). La toxicité hématologique était néanmoins plus importante avec la dose de 100 mg/m<sup>2</sup>, car 85,7 % des patients de ce groupe ont développé une neutropénie de grade 3 ou 4, tel qu'évalué par l'échelle de toxicité du *National Cancer Institute*, et 22,4 % une neutropénie fébrile comparativement à respectivement 67,3 % et 1,8 % des patients ayant reçu une dose de 75 mg/m<sup>2</sup>. L'autre

étude<sup>54</sup>, la TAX 320, a comparé le docetaxel dosé à 75 mg/m<sup>2</sup> ou à 100 mg/m<sup>2</sup> en deuxième ligne avec la vinorelbine ou l'ifosfamide au choix de l'investigateur, et le résultat a confirmé les données obtenues par l'étude TAX 317, c'est-à-dire une survie à un an significativement améliorée avec le docetaxel à 75 mg/m<sup>2</sup> (32 % *versus* 19 %,  $p = 0,025$ ). Ainsi, le docetaxel s'administre à une dose intraveineuse de 75 mg/m<sup>2</sup>, toutes les trois semaines jusqu'à progression de la maladie. Le pemetrexed à 500 mg/m<sup>2</sup> intraveineux toutes les trois semaines a également été comparé au docetaxel et a démontré une non-infériorité<sup>55</sup>. La survie globale était de 8,3 mois dans le groupe pemetrexed comparativement à 7,9 mois dans le groupe docetaxel ( $p = 0,226$ ). L'incidence d'effets secondaires était moindre dans le groupe pemetrexed comparativement au groupe docetaxel en ce qui concerne : la neutropénie de grade 3 ou 4 (40,2 % *vs* 5,3 %;  $p < 0,001$ ), la neutropénie fébrile (12,7 % *vs* 1,9 %;  $p < 0,001$ ), la neutropénie avec infections (3,3 % *vs* 0 %;  $p = 0,004$ ), l'hospitalisation pour neutropénie fébrile (13,4 % *vs* 1,5 %;  $p < 0,001$ ) et l'hospitalisation pour autres effets (10,5 % *vs* 6,4 %;  $p = 0,092$ ). Et finalement, l'erlotinib est indiqué, tel qu'il a été mentionné précédemment, lors d'une progression de la maladie faisant suite à une chimiothérapie de première intention en présence d'une mutation du statut EGFR<sup>24</sup>. L'étude TAILOR randomisée, contrôlée et multicentrique a évalué, en l'absence d'une mutation du EGFR, l'efficacité de l'erlotinib dosé à 150 mg, à raison d'une fois par jour comparativement au docetaxel à 75 mg/m<sup>2</sup>, toutes les trois semaines, auprès de patients dont la maladie avait progressé à la suite d'un traitement standard de première intention d'un CPNPC avancé. Les résultats ont montré un avantage sur la survie globale supérieure lors de l'utilisation du docetaxel, soit 8,2 mois comparativement à 5,4 mois avec l'erlotinib ( $p = 0,05$ ), la survie sans progression de la maladie était également plus élevée avec le docetaxel, soit 2,9 mois comparativement à 2,4 mois avec l'erlotinib ( $p = 0,02$ ). Le profil de toxicité était tel que prévu avec ces deux agents. Cette étude a donc suscité de nouvelles questions sur l'utilité des inhibiteurs de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique en l'absence de mutation de ce récepteur en deuxième intention.

### *Le traitement de troisième et de quatrième ligne*

Jusqu'à présent, le seul médicament ayant démontré une amélioration de la survie en troisième ligne est l'erlotinib s'il n'a jamais été utilisé auparavant, car la population incluse dans les études comptait des patients traités en troisième ligne<sup>24,57</sup>. D'autres médicaments, ciblant des anomalies dans les différentes voies de signalisation cellulaire, sont en investigation pour le cancer du poumon en troisième et quatrième ligne. Ainsi, les patients dont la maladie progresse après deux ou trois lignes de traitement peuvent être orientés vers les études cliniques visant à valider l'importance et le rôle des biomarqueurs ciblés dans ce cancer<sup>57</sup>.

### **Effets secondaires de la chimiothérapie**

Contrairement aux traitements ciblés, la chimiothérapie présente des effets secondaires peu spécifiques. Ainsi, la toxicité hématologique est un effet commun aux chimiothérapies. L'incidence de neutropénie et de neutropénie fébrile est particulièrement plus élevée lors d'un traitement au docetaxel, c.-à-d. une incidence des

neutropénies de grade 3 ou 4 variant de 60 à 70 %, ce qui justifie l'utilisation d'un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF), soit le filgrastim ou le peg-filgrastim, pour les patients sélectionnés<sup>54,55,58</sup>. Cette incidence est de 27 à 52 % avec le paclitaxel (et 2 % de neutropénie fébrile) et moindre avec les autres molécules. L'anémie de grade 3 ou 4 apparaît avec une incidence de 8 % sous gemcitabine, de 6 à 16 % sous paclitaxel, de 9 % sous docetaxel et de 4 % sous pemetrexed<sup>44,50,55,56,58</sup>. La thrombocytopenie de grade 3 ou 4 est plus prévalente sous l'effet de la carboplatine (25 %) <sup>58</sup>.

Les nausées et vomissements sont deux effets potentiels des platines. La cisplatine en cause plus que la carboplatine. Pour ce qui est des autres effets non hématologiques des platines, les effets secondaires de la carboplatine sont plus tolérables. Ainsi, une néphrotoxicité et une ototoxicité peuvent survenir sous l'effet de la cisplatine, ce qui justifie la modification du traitement en faveur de la carboplatine. Des neuropathies périphériques sensorielles peuvent également survenir, mais avec une fréquence moindre comparativement aux taxanes et aux alcaloïdes de la vinca<sup>44,45,58</sup>. Les variations électrolytiques peuvent être observées en présence des deux platines, principalement une perte rénale de potassium et de magnésium<sup>44,58</sup>.

Parmi les autres effets possibles de la gemcitabine, on peut noter : le syndrome pseudogrippal et l'éruption cutanée. Ce médicament est considéré comme faiblement émettant<sup>58</sup>.

Les deux taxanes, soit le docetaxel et le paclitaxel, peuvent quant à eux causer des neuropathies périphériques. Ces deux médicaments peuvent également causer des réactions allergiques nécessitant une prémédication avant leur administration. Pour ce qui est des autres effets plus fréquents, le docetaxel provoque de la rétention hydrique, nécessitant également une prémédication avec la dexaméthasone, il cause aussi l'oncholyse, l'alopécie totale, des arthralgies et des myalgies<sup>58</sup>.

Le pemetrexed s'administre avec une prémédication particulière servant à diminuer l'apparition des effets secondaires hématologiques et non hématologiques, tels que l'ont observé les études cliniques. Les effets fréquents, autres qu'hématologiques, sont des diarrhées, de la mucosite et une éruption cutanée pouvant aller dans de rares cas jusqu'à un syndrome de Stevens-Johnson et une épidermolyse bulleuse toxique. Bien qu'elle soit moins fréquente, la néphrotoxicité est à surveiller. La prémédication habituellement utilisée consiste en de l'acide folique à une dose de 0,4 à 1 mg par voie orale, une fois par jour, débutant de sept à 14 jours avant le début de l'administration du pemetrexed et pendant toute la durée des traitements, la vitamine B12 (cyanocobalamine) à raison de 1000 mcg par voie intramusculaire, une à deux semaines avant la première administration de pemetrexed puis toutes les neuf semaines jusqu'à l'arrêt du pemetrexed et finalement, pour prévenir l'éruption cutanée, la dexaméthasone doit être administrée à une dose de 4 mg deux fois par jour par voie orale pendant trois jours, la première dose devant être débutée la veille de la chimiothérapie<sup>55,58</sup>.

La vinorelbine et la vinblastine, deux alcaloïdes de vinca, peuvent causer des toxicités non hématologiques, telles que des neuropathies périphériques qui sont cumulatives au fil des traitements et ne sont que lentement réversibles. Mentionnons

aussi un ralentissement de la motilité gastro-intestinale menant à des crampes intestinales et à de la constipation<sup>44,58</sup>.

## Discussion

Les dernières années ont vu le développement de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques. L'arrivée de l'analyse moléculaire du cancer du poumon a révélé de nouveaux biomarqueurs améliorant la compréhension du CPNPC. Ces marqueurs représentent des mutations génétiques qui promeuvent l'oncogénèse et se traduisent par des phénotypes spécifiques cibles de certains médicaments. Ceci constitue donc un tournant dans la prise en charge thérapeutique du CPNPC, avec une augmentation des taux de réponse de 25 à 35 % sous l'effet de la chimiothérapie en première intention, allant jusqu'à 55 à 80 % grâce aux thérapies ciblées pour les patients présentant des mutations spécifiques<sup>34,28</sup>. L'étude moléculaire du cancer a également permis de mieux différencier les types histologiques jusqu'à récemment tous traités de la même manière. Ainsi, les tumeurs d'histologie non épidermoïde, que l'on observe davantage chez les femmes et les patients non fumeurs ou légèrement fumeurs, présentent plus de risque de mutations du EGFR comparativement au cancer épidermoïde; la mutation du K-Ras, mutation impliquée, entre autres, dans la résistance aux EGFR, est plus fréquente parmi les patients fumeurs présentant un adénocarcinome (10 à 30 %) et est moins présente, voire très rarement, dans les tumeurs épidermoïdes<sup>13,34</sup>. La translocation du gène ALK s'observe également davantage parmi les patients présentant un adénocarcinome (7 %) et rarement en présence d'un carcinome épidermoïde, 13. L'expression de la thymidylate synthétase, enzyme impliquée dans la synthèse de l'ADN et cible thérapeutique du pemetrexed, est quant à elle surexprimée dans les tumeurs non épidermoïdes<sup>57,59</sup>. La découverte de ces marqueurs pouvant être ciblés a mené à l'approche par thérapie personnalisée. Contrairement à un traitement standard selon une classification histologique générale, le traitement personnalisé se base sur l'adaptation du traitement en fonction des particularités moléculaires de chaque cancer que présente chaque patient.

## Conduite actuelle

La chirurgie seule reste le standard de traitement pour le stade I. La chimiothérapie a permis d'augmenter la survie des patients souffrant du CPNPC dès le stade II en traitement adjuvant, au stade III en adjuvant ou en néoadjuvant et avec une efficacité plus démontrée dans les stades non opérables lors d'une approche palliative<sup>60</sup>.

Lors du traitement palliatif et en l'absence de mutations génétiques (EGFR et ALK), une chimiothérapie à base de pemetrexed et de platine (carboplatine ou cisplatine) est le standard pour le type histologique non épidermoïde, alors qu'une combinaison de chimiothérapie à base de platine et de gemcitabine, de paclitaxel ou de vinorelbine reste le standard pour le type histologique épidermoïde<sup>42,57</sup>. En présence d'une mutation génétique de l'EGFR, les inhibiteurs de ce récepteur sont le traitement de choix. La place du crizotinib en première intention est présentement en investigation, en raison de l'efficacité importante observée en deuxième intention et de la tolérance au traitement, la conduite actuelle préconise le crizotinib en première intention en présence

d'une translocation du ALK. La thérapie d'entretien est un nouveau concept, aussi appelé une deuxième ligne précoce. Elle a pour but d'augmenter l'exposition à la chimiothérapie, car la détérioration de l'état général peut rendre le patient non admissible à une chimiothérapie de deuxième intention si une progression de la maladie est attendue avant le début de la chimiothérapie, de diminuer la résistance à la chimiothérapie et de maximiser l'efficacité de la chimiothérapie<sup>48</sup>. Cependant, tous les patients ne sont pas candidats à un traitement d'entretien. En effet, le patient doit présenter un statut de performance selon ECOG de 0 ou de 1. De plus, en présence d'effets secondaires importants après le traitement de première intention, certains patients peuvent nécessiter une période d'arrêt de la chimiothérapie en attendant une amélioration de leur état général favorisant la tolérance aux traitements subséquents. Les médicaments ayant démontré une efficacité clinique pour cette indication sont le bevacizumab, l'erlotinib et le pemetrexed, mais seul le pemetrexed est approuvé au Québec pour le traitement d'entretien après quatre cycles d'une chimiothérapie en première intention au moyen d'une combinaison avec une platine. La deuxième ligne améliore la survie avec trois médicaments approuvés au Québec, soit le docetaxel, le pemetrexed et l'erlotinib. Finalement, s'il n'a jamais été utilisé précédemment, l'erlotinib reste une option de traitement de troisième intention.

## Thérapies en développement

Considérant les réponses importantes obtenues avec les traitements ciblant l'EGFR et l'ALK, la recherche se poursuit dans le domaine moléculaire, dans le but d'individualiser le traitement et de comprendre les particularités de chaque cas de CPNPC. Ainsi, d'autres voies de signalisations oncogéniques sont en investigation. Le BRAF, une protéine kinase sérine/thréonine activée par le KRAS et activant la cascade de signalisations du MAPK, est étudiée comme cible thérapeutique. Il est présent dans 2 à 4,9 % des cancers du poumon particulièrement en présence d'un adénocarcinome<sup>15</sup>. D'autres cibles sont en investigation pour le traitement des tumeurs épidermoïdes, dont les mutations du gène FGFR1, activant la voie de signalisation du MAPK et muté dans 9 à 21 % des tumeurs épidermoïdes principalement pour les patients non fumeurs et le gène DDR2, un récepteur membranaire qui lie le collagène et régule la prolifération et la migration cellulaires et qui est présent dans près de 2 % des cancers (les médicaments ciblant ce récepteur comprennent le dasatinib, l'imatinib et le nilotinib)<sup>12,15</sup>. Le défi qui se présente à la biologie moléculaire reste la diversité des mutations pour un même gène et le phénotype variable qui en résulte, ce qui rend la résistance aux traitements ciblés difficile à prévoir, sans oublier la faible fréquence, qui limite l'inclusion des patients dans les études cliniques qui doivent évaluer beaucoup de patients pour arriver à avoir un échantillon considérable.

## Conclusion

Des avancées majeures ont été réalisées dans le traitement du CPNPC, que ce soit avec le traitement par la chimiothérapie standard ou par les thérapies ciblées et l'approche personnalisée. Ces avancées ont permis d'augmenter la survie, mais aussi de limiter la toxicité et d'améliorer la tolérance aux traitements. Le besoin d'une meilleure compréhension de cette maladie et d'un meilleur contrôle

des résistances obtenues suite aux thérapies actuelles reste cependant bien présent.

## 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. L'auteur n'a déclaré aucun conflits d'intérêts actuel ou potentiel en relation avec le présent article.

## 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. Frieze DA, Adams VR. Chapitre 137. Lung cancer. Dans Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy : a pathophysiologic approach. 8 éd. New York:McGraw-Hill;2011. [en ligne] <http://www.accesspharmacy.com/content.aspx?alD=8008333>. (Site visité le 20 juin 2013).
3. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol* 2007;25:561-70.
4. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(suppl.):29S-55S.
5. Cufer T, Ovcariček T, O'Brien ME. Systemic therapy of advanced non-small cell lung cancer: major-developments of the last 5 years. *Eur J Cancer* 2013;49:1216-25.
6. Ost DR, Yeung SCJ, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3ème édition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013;143(suppl.):121S-141S.
7. Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Adrizzo-Harris D, Alberts M. Executive summary: diagnosis and management of lung cancer, 3ème édition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013;143(suppl.):7S-37S.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guide lines in Oncology. Non-small cell lung cancer. Version 2.2013. [en ligne] [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) (visité le 30 mai 2013).
9. Wahbah M, Boroumand N, Castro C, El-Zeky F, Elderly M. Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer: a review of 4439 cases. *Ann Diagn Pathol* 2007;11:89-96.
10. Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R et coll. Squamous cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res* 2012;18:2443-51.
11. Wistuba II. Molecular testing of non-small cell lung carcinoma biopsy and cytology specimens. ASCO meeting 2012. Educational Book:p.459-464.
12. Alamgeer M, Ganju V, Watkins N. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:1-8.
13. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer: molecular origins of cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1367-80.
14. Black A, Morris D. Personalized medicine in metastatic non-small-cell lung cancer: promising targets and current clinical trials. *Curr Oncol* 2012;19: S73-S85.
15. Oxnard GR, Binder A, Janne PA. New targetable oncogenes in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1097-1104.
16. Aggarwal C, Somaiah N et Simon GR. Antiangiogenic agents in the management of non-small cell lung cancer. Where do we stand now and where are we headed? *Cancer Biol Ther* 2012;13:247-63.
17. Schmid-Bindert G. Update on antiangiogenic treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Target Oncol* 2013;8:15-26.
18. Cabebe E, Wakelee H. Role of anti-angiogenesis agents in treating NSCLC: focus on bevacizumab and VEGFR tyrosine kinase inhibitors. *Curr-Treat Options Oncol* 2007;8:15-27.
19. Sandler AB, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH et coll. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
20. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V et coll. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227-34.
21. Berardi R, Santoni M, Morgese F, Ballatore Z, Savini A, Onofri A et coll. Novel small molecule EGFR inhibitors as candidate drugs in non-small cell lung cancer. *Oncotargets Ther* 2013;6:563-76.
22. Melosky B. Supportive care treatments for toxicities of anti-EGFR and other targeted agents. *Curr Oncol* 2012;19:S59-S63.
23. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Pawel VJ et coll. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366:1527-37.
24. 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.
25. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL et coll. Gefitinib vs docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809-18.
26. 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.
27. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E et coll. 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;13:239-46.
28. Capelletto E, Novello S. Emerging new agents for the management of patients with non-small cell lung cancer. *Drugs* 2012;72:37-52.
29. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T et coll. LUX-Lung 3: a randomized, open-label, phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2012;30:480s (abstract LBA7500).
30. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et coll. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-31.
31. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, Heim WJ, Hermann RC et coll. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol* 2010;28:911-7.
32. Shaw AT, Engelman AJ. ALK in Lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol* 2013;31:1105-11.
33. O'Bryant C.L, Wenger S.D, Kim M, Thompson L.A. Crizotinib: a new treatment option for ALK-positive non-small cell lung cancer. *Ann Pharmacother* 2013;47:189-97.
34. Kaneda H, Yoshida T, Okamoto I. Molecularly targeted approaches herald a new era of non-small-cell lung cancer treatment. *Cancer Manag Res* 2013;5:91-101.
35. 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.
36. Keith RL. Chemoprevention of lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:187-93.
37. Spira Q, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004;350:379-92.
38. Butts CA, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, Graham B, Gandara D. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol* 2010;28:29-34.
39. Howington JA, Blum mg, Chang AC, Balekian AA, Murthy AC et coll. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3ème édition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013;143(suppl.):278S-313S.
40. Van Meerbeeck JP, Surmont VF. Stage IIIa-N2 NSCLC: a review of its treatment approaches and future developments. *Lung Cancer* 2009;65:257-67.
41. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA et coll. American College of Chest Physicians. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3ème édition: American College of Chest Physicians Evidence-

- ce-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013;143(suppl.):314S-340S.
42. Azzoli CG, Temin S, Aliff T, Baker S, Brahmer J, Johnson DH et coll. 2011 Focused update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical. Practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:3825-31.
  43. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing T, Sequist LV, Irland B et coll. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3ème édition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013;143(suppl.):341S-368S.
  44. Schiller JH, Harrington D, Belani GP, Langer C, Sandler A, Krook J et coll. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98.
  45. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S et coll. Phase III randomized trial comparing three platinum-bases doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4285-91.
  46. 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.
  47. Zukin M, Barrios CH, Rodrigues Pereira J, De Albuquerque Ribeiro R, De Mendonca Beato CA, Do Nascimento YN et coll. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013. [en ligne] <http://jco.ascopubs.org/content/early/2013/06/17/JCO.2012.48.1911.full.pdf+html> (visité le 20 juin 2013).
  48. Gerber DE, Schiller JH. Maintenance chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: new life for an old idea. *J Clin Oncol* 2013;31:1009-20.
  49. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P et coll. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:247-55.
  50. 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.
  51. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Szczena 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.
  52. Fidias PM, Dakhl SR, Lyss AP et coll. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:598-598.
  53. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M et coll. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.
  54. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F et coll. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2354-62.
  55. 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.
  56. 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.
  57. Leigh NB. Treatment paradigms for patients with metastatic non-small-cell lung cancer : first-, second-, and third-line. *Curr Oncol* 2012;19:S52-8.
  58. Bc Cancer Agency. Monographie des produits: Docetaxel; Paclitaxel; Carboplatin; Cisplatin; Gemcitabine; Vinorelbine; Vinblastine et pemetrexed. [en ligne] <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/DrugDatabase/DrugIndexPro/default.htm> (visité le 25 juin 2013).
  59. Genova C, Rijavec E, Truini A, Coco S, Sini C, Barletta G et coll. Pemetrexed for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:1545-58.
  60. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol* 2009;4:1380-8.
  61. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurlteloup P, Mahe MA. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II or IIIa non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:695-701.
  62. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, Grandara DR, Farrar WB, Clark JI et coll. Concurrent cisplatin, etoposide and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002;20:3453-60.
  63. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S et coll. Sequential vs. Concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1452-60.

## Abstract

**Objective:** The objective of this article is to discuss the therapeutic advances in the treatment of non-small-cell lung cancer and in the development of the molecular approach.

**Data sources:** A search was conducted using PubMed database (2003 to 2013). Reference books on thoracic cancers were consulted as well.

**Study selection and data extraction:** The data were extracted from review articles, prospective studies and guidelines.

**Data analysis:** Major therapeutic advances have been made in the management of non-small-cell lung cancer in the past decade. In the localized stage of this cancer (stages I, II and IIIa), surgical resection and combining radiotherapy with chemotherapy are the two curative options for patients. For the locally advanced or metastatic stage, the discovery of novel therapeutic targets (EGFR, VEGF and ALK) has led to the use of a more effective and less toxic therapeutic arsenal. Therefore, selecting treatments on the basis of molecular markers is now a standard of treatment. When this targeted therapy is not indicated, chemotherapy, which includes an additional novel agent, pemetrexed, is the standard treatment.

**Conclusion:** The treatment of non-small-cell lung cancer has benefitted from several therapeutic discoveries. Despite these advances, overall survival gains are still modest. Nevertheless, research is continuing on increasingly individualized management.

**Key words:** Adenocarcinoma, chemotherapy, individualized therapy, non-small-cell lung cancer, targeted therapy