



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Impact thérapeutique du diagnostic moléculaire des carcinomes bronchiques non à petites cellules métastatiques : les traitements ciblés en 2013



Therapeutic impact of molecular diagnosis in metastatic non-small cell lung cancer: Targeted therapies in 2013

N. Pecuchet^{a,b}, F. Bigot^a, M. Henni^a, E. Fabre^{a,*,b}

^a Service d'oncologie médicale, hôpital européen Georges-Pompidou, 20–30, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France

^b Unité Inserm U775 : bases moléculaires de la réponse aux xénobiotiques, centre universitaire des Saints-Pères, 45, rue des Saints-Pères, 75006 Paris, France

Disponible sur Internet le 22 février 2014

MOTS CLÉS

Cancer bronchique non à petites cellules métastatiques non résécable ;
Mutation ;
Fusion de gènes ;
Thérapies moléculaires ciblées ;
Résistance aux traitements

Résumé Les progrès effectués dans la caractérisation moléculaire des cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques non résécables ont considérablement amélioré la prise en charge des patients. Aujourd'hui, les tests moléculaires doivent être réalisés systématiquement chez tous les patients ayant des tumeurs pulmonaires non à petites cellules de type non épidermoïdes, ainsi qu'en cas de tumeur épidermoïde survenant chez un non-fumeur. En cas de mutation *EGFR* ou de réarrangement de *ALK*, les inhibiteurs spécifiques ont prouvé une efficacité supérieure à la chimiothérapie, en première ligne de traitement pour les inhibiteurs de *EGFR* (erlotinib et géfitinib) et en deuxième ligne pour les inhibiteurs de *ALK* (crizotinib). Nous présenterons les résultats d'essais thérapeutiques plus récents, visant à développer des alternatives thérapeutiques efficaces en cas de résistances aux inhibiteurs de première génération, qui surviennent inexorablement avec une médiane de 11–13 mois en première ligne et 7 mois en seconde ligne. Nous décrivons enfin les anomalies moléculaires découvertes plus récemment, comme les réarrangements de *ROS1* et de *RET*, ainsi que les mutations de *HER2*, *BRAF*, *PIK3CA*, *DDR2*. Certaines de ces altérations peuvent bénéficier dès aujourd'hui d'un traitement spécifique dans le cadre d'essais cliniques dédiés ou d'une ATU.

© 2014 Publié par Elsevier Masson SAS.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : elizabeth.fabre@egp.aphp.fr (E. Fabre).

KEYWORDS

Unresectable metastatic non-small cell lung cancer;
Mutation;
Gene fusion;
Molecular targeted therapy;
Drug resistance

Summary Recent advances in the molecular characterization of metastatic unresectable lung cancers have markedly improved the management of patients. Today, molecular tests should be performed routinely in all patients with non-squamous non-small cell lung cancer, and in case of squamous cell carcinoma occurring in a non-smoker. In the presence of *EGFR* mutation or *ALK* rearrangement, specific inhibitors have shown superior efficacy to chemotherapy in first-line treatment for anti-*EGFR* (erlotinib and gefitinib) and in second-line treatment for anti-*ALK* (crizotinib). We will report the most recent clinical trials that aimed to identify effective therapeutic alternatives in case of acquired resistance to first-generation inhibitors (erlotinib, gefitinib, crizotinib), which inevitably occur in a median of 11–13 months at the first line setting and 7 months at the second line setting. Finally, we will describe more recently known molecular alterations such as *ROS1* or *RET* rearrangements and *HER2*, *BRAF*, *PIK3CA*, *DDR2* mutations. Some of these alterations are already eligible for dedicated targeted therapies within clinical trials or temporary use authorization (ATU).

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Les avancées thérapeutiques récentes dans le domaine des cancers pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) non résecables ont été nombreuses et permettent aujourd'hui de proposer une prise en charge personnalisée de cette pathologie hétérogène, et pour certains sous-types une survie prolongée. En 2006, l'Institut national du cancer (INCA) a mis en œuvre un programme spécifique pour structurer la recherche d'anomalies moléculaires pour les patients atteints d'un CBNPC, quel que soit l'établissement où ils sont pris en charge. Aujourd'hui, 3 types d'anomalies moléculaires peuvent déboucher sur un traitement ciblé commercialisé : les mutations d'*EGFR* (erlotinib, géfitinib) et les réarrangements de *ALK* (crizotinib) et de *ROS1* (crizotinib, indication hors AMM).

Pourquoi faut-il réaliser une caractérisation génétique moléculaire au diagnostic ?

Il est indispensable de réaliser une caractérisation génétique puisque les anomalies moléculaires sont associées à une réponse aux traitements ciblés et à un allongement de la médiane de survie globale [1]. Dans une étude présentée cette année à l'ASCO, Johnson et al. ont rapporté des médianes de survies des patients porteurs d'une mutation de 3,5 ans en cas de traitement ciblé, contre 2,4 ans lorsqu'ils n'en reçoivent pas. De plus, ces anomalies moléculaires sont fréquentes : près d'un patient sur 2 présente une anomalie sur un des 7 biomarqueurs *EGFR*, *ALK*, *KRAS*, *HER2*, *BRAF* ou *PI3K*, en particulier dans certains sous-groupes de population [2].

Chez qui faut-il faire les tests génétiques moléculaires au diagnostic ?

Une récente méta-analyse a permis de préciser l'incidence des mutations dans chaque sous-groupe des tumeurs pulmonaires non à petites cellules [3]. On note tout d'abord que

les mutations *EGFR* sont plus fréquentes au sein des adénocarcinomes, 19,2% pour la population occidentale, mais qu'elles sont tout de même retrouvées à une fréquence de 5,3% dans les autres histologies (carcinome épidermoïdes, carcinome peu différenciés à grandes cellules, carcinomes adénoquameux, autres). De plus, les mutations *EGFR* sont présentes chez 37,6% des patients non ou peu fumeurs, toute histologie confondue, et chez 8,4% des fumeurs. À l'inverse, les mutations *KRAS* sont retrouvées dans 11% chez les non-fumeurs et dans 27,8% chez les fumeurs. L'origine ethnique est également un facteur important, puisque les adénocarcinomes sont porteurs d'une mutation *EGFR* dans 47,9% des cas au sein de la population asiatique. Enfin, la dernière notion importante concerne les réarrangements de *ALK*, présents dans 6,4% des adénocarcinomes, mais aussi dans 4,5% des carcinomes épidermoïdes. Chez des non-fumeurs, les carcinomes épidermoïdes doivent être testés à la recherche d'une mutation de *EGFR* ou d'un réarrangement de *ALK*. Enfin, une étude présentée à l'ASCO rapporte l'identification d'une anomalie sur un des 4 gènes *EGFR*, *ALK*, *HER2*, *ROS1* chez plus de 50% des patients de moins de 40 ans [4].

En pratique courante, la recherche d'altération moléculaire se fait à l'hôpital européen Georges-Pompidou selon l'arbre décisionnel de la Fig. 1. Plus récemment, en raison des études de séquençage de seconde génération qui ont permis d'identifier des mutations dans quasiment toutes les tumeurs [5–7], nous proposons que de telles recherches de biomarqueur émergent soient réalisées en vue d'une inclusion potentielle dans une étude clinique, chez les patients en bon état général et qui ne présentent pas d'altération génétique permettant l'accès à un traitement ciblé commercialisé.

Quelles sont les principales cibles thérapeutiques des carcinomes non épidermoïdes ?

Aujourd'hui, différentes altérations génétiques peuvent déboucher sur un traitement ciblé (Tableau 1). Les principales sont développées dans ce chapitre.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3419559>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3419559>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)