



LES NOUVEAUTÉS EN CANCER PULMONAIRE AVANCÉ

NICOLE BOUCHARD

Pneumologue spécialisée en oncologie pulmonaire au CHUS, professeure à la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke

CATHERINE LABBÉ

Pneumologue spécialisée en oncologie pulmonaire à l'Institut Universitaire de Pneumologie et de Cardiologie de Québec (IUCPQ), professeure à la Faculté de médecine de l'Université Laval

Le traitement du cancer pulmonaire a encore évolué depuis la dernière année. En effet, pour les cancers non à petites cellules de stades III jugés non résecables, l'ajout d'immunothérapie est bénéfique après le traitement de chimiothérapie et de radiothérapie concomitant. De plus, pour les stades IV, un traitement associant la chimiothérapie et l'immunothérapie est supérieur au traitement de chimiothérapie conventionnel. Pour les cancers pulmonaires à petites cellules métastatiques, un traitement combinant la chimiothérapie et l'immunothérapie est également plus favorable que la chimiothérapie seule. Nous présentons en détails les résultats de ces études dans cet article.

1 NON À PETITES CELLULES DE STADE III

Le traitement des cancers pulmonaires de stade III non opérables a historiquement été un traitement de chimiothérapie suivi de radiothérapie. Au début des années 2000, un traitement concomitant de chimiothérapie et de radiothérapie a été démontré supérieur et est devenu le nouveau standard de traitement. En général, il s'agit de patients âgés de moins de 70-75 ans, avec un bon statut de perfor-

mance (ECOG 0-1) et ayant perdu moins de 5% de leur poids au cours des derniers mois. Toutefois, la survie à 5 ans est d'environ 15-25% pour ces patients. Ceci a suscité l'intérêt de nouveaux traitements. Malheureusement, l'ajout de cycles de chimiothérapie ou de nouvelles molécules (thérapie ciblée, vaccins), ainsi que l'augmentation des doses de radiothérapie, ont été étudiés par la suite, sans bénéfice.

L'an dernier, l'immunothérapie a finalement permis d'améliorer la survie des patients après le traitement concomitant de chimiothérapie et de radiothérapie, tel que décrit dans l'étude PACIFIC. En effet, le durvalumab, un anticorps monoclonal ciblant le PD-L1, administré aux 2 semaines par voie intraveineuse pour un an, a obtenu un taux de survie à 3 ans de 57% dans le groupe immunothérapie vs 44% dans le groupe placebo. Ces données récentes ont été présentées au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) de juin 2019, confirmant le bénéfice initial publié dans le *New England Journal of Medicine (NEJM)* en décembre 2018. En outre, un bénéfice de survie sans progression et un délai avant l'apparition de nouvelles métastases a été confirmé. Les patients ont préalablement reçu un traitement de chimiothérapie à base de platine pour au moins 2 cycles associé avec de la

**Pour les cancers
pulmonaires à petites
cellules métastatiques,
un traitement
combinant la
chimiothérapie et
l'immunothérapie
est également plus
favorable que la
chimiothérapie seule.**

radiothérapie (54 à 66 Gy). En l'absence de progression sur la tomodensitométrie de contrôle, le durvalumab est débuté dans un délai de 6 semaines suivant le traitement concomitant. Ce médicament est présentement en évaluation pour remboursement au Québec.

Considérant les risques de pneumonite radique, les cliniciens étaient inquiets de l'augmentation de la toxicité pulmonaire en administrant de l'immunothérapie après de

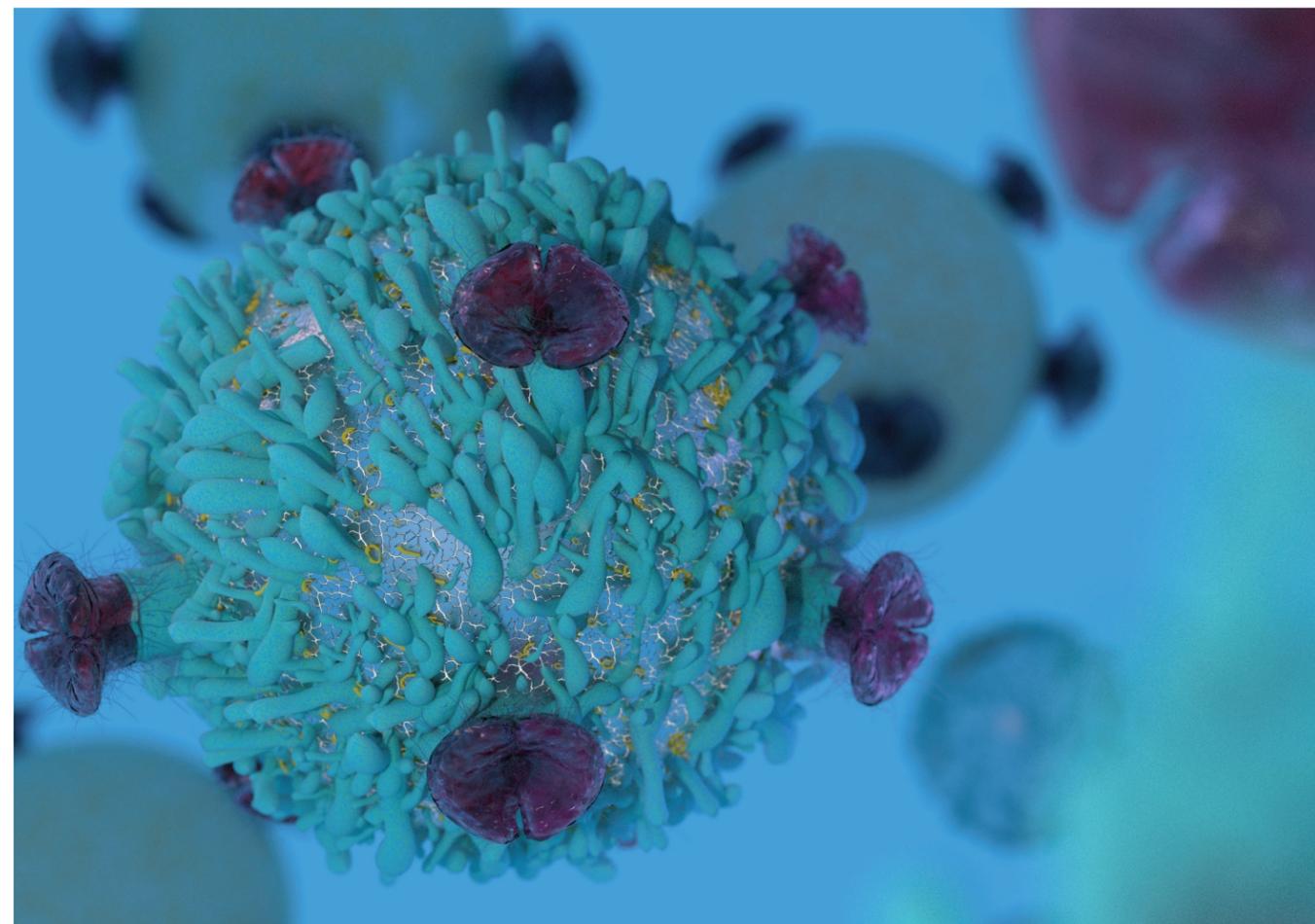


PHOTO SHUTTERSTOCK

la radiothérapie. Dans cette étude, le taux de pneumonites a été supérieur avec l'immunothérapie que le placebo (34% vs 25%). Toutefois, le taux de pneumonites plus sévères (de grade 3/4) a été similaire (3% dans les 2 groupes), confirmant ainsi la sécurité de l'administration de cette immunothérapie. L'étude de phase III PACIFIC2 est en cours avec l'immunothérapie commencée plus précocement, soit durant la radiothérapie versus placebo. L'étude de phase III EA5181 comparera l'immunothérapie administrée aux 4 semaines versus placebo.

2 NON À PETITES CELLULES DE STADE IV

Pour les stades IV, le statut PD-L1 est mesuré pour tous les nouveaux diagnostics

et si la tumeur est non épidermoïde, la recherche de marqueurs permettant des thérapies ciblées est effectuée (EGFR, ALK). L'ajout de ROS1 et de BRAF est aussi recommandé dans les lignes directrices internationales, mais n'est pas officiellement remboursé au Québec. Il est toutefois possible d'effectuer ces tests sur demande. Si le patient peut bénéficier d'une thérapie ciblée, il s'agit du premier choix de traitement, avant une chimiothérapie et/ou de l'immunothérapie. Il faut considérer également que toutes les études d'immunothérapie ont inclus des patients avec un bon statut de performance seulement (ECOG 0-1).

Si le patient n'a pas de marqueur pour une thérapie ciblée, le traitement standard est de l'immunothérapie en monothérapie (le pembrolizumab, un anti-PD1), si

le taux de PD-L1 est égal ou supérieur à 50%. Ce traitement est particulièrement bien toléré chez les patients. Le tiers des patients présenteront un dosage à un tel niveau. Le traitement est administré par voie intraveineuse aux 3 semaines jusqu'à progression de la maladie, toxicité, ou un maximum de 2 ans, tel que décrit dans l'étude KEYNOTE 024. Le suivi à long terme de cette étude a été publié en mars 2019 dans le *Journal of Clinical Oncology*, avec une survie médiane de 30 mois avec l'immunothérapie versus 14 mois avec la chimiothérapie. Pour les autres patients, un traitement par chimiothérapie est le traitement standard jusqu'à présent. Récemment, ces données ont été modifiées par la confirmation d'un bénéfice avec l'ajout d'immunothérapie à la chimiothérapie.





En effet, l'étude KEYNOTE 189 améliore la survie avec l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie chez les adénocarcinomes. Le dernier suivi à long terme de cette population présenté à l'ASCO 2019 établit une survie médiane de 22 mois pour l'immunothérapie combinée avec la chimiothérapie versus 11 mois pour le placebo avec chimiothérapie. Tous les patients en bénéficient, sans égard au taux de PD-L1. Dans l'étude, le traitement consiste en une chimiothérapie de type platine-pemetrexed +/- pembrolizumab par voie intraveineuse aux 3 semaines pour 4 cycles. Si la maladie est stable, une chimiothérapie de maintien avec pemetrexed +/- pembrolizumab est poursuivie pour un maximum de 2 ans de pembrolizumab. Malgré l'ajout d'immunothérapie à la chimiothérapie, les données de toxicité sont rassurantes. Le seul effet secondaire significatif est la survenue d'insuffisance rénale aiguë plus sévère chez 2% des patients sous traitement combiné. Ce médicament est en évaluation pour remboursement au Québec.

L'étude KEYNOTE 407 est similaire pour les cancers épidermoïdes. En effet, le traitement consiste en une chimiothérapie de type platine-paclitaxel +/- pembrolizumab par voie intraveineuse aux 3 semaines pour 4 cycles. Si la maladie est stable, le pembrolizumab versus placebo est poursuivi pour un maximum de 2 ans. Il n'y a pas de maintien avec de la chimiothérapie pour les épidermoïdes. La survie médiane est de 16 mois avec le traitement combiné versus 11 mois avec la chimiothérapie seule, publiée dans le *NEJM* en novembre 2018. Encore une fois, tous les patients en bénéficient, sans égard au taux de PD-L1. Les données de toxicité sont rassurantes, sans ajout d'effet secondaire supplémentaire malgré la combinaison. Ce traitement a été approuvé par Santé Canada le 4 juillet 2019. Suite à ces résultats, pour les patients ayant un cancer non à petites cellules de stade IV avec un taux de PD-L1 égal ou supérieur à 50%, il est incertain si un traitement de chimiothérapie et d'immunothérapie combiné est supérieur à une immunothérapie seule (pembrolizumab).

En général, un traitement d'immunothérapie seule est proposé. Toutefois, pour certains patients, une réponse rapide est souhaitée, alors un traitement combiné peut être préféré.

L'atezolizumab, un anticorps monoclonal ciblant cette fois le PD-L1, a également démontré des bénéfices de survie. L'approbation de Santé Canada pour cette molécule est à venir en première ligne, à l'exception de la combinaison utilisée dans l'étude IMPOWER 150, qui a été approuvée en mai 2019. L'étude IMPOWER 150 a étudié les adénocarcinomes avec une chimiothérapie de type platine-paclitaxel combinée avec le bévacizumab +/- l'atezolizumab. Le bévacizumab n'est pas un traitement standard au Canada, mais est offert aux États-Unis. Il s'agit d'un anticorps monoclonal agissant contre le VEGF (un facteur de croissance de l'endothélium vasculaire). Un bénéfice de survie de 5 mois a été confirmé avec l'ajout d'immunothérapie comparativement au traitement standard de chimiothérapie et bévacizumab. Cette étude est la seule en première ligne avec de l'immunothérapie qui a inclus des patients EGFR ou ALK positifs. Ces patients sont habituellement exclus de ces études car ils répondent moins bien à ce type de traitement.

Trois autres études ont été effectuées avec la chimiothérapie +/- ajout d'atezolizumab : IMPOWER 130, 131 et 132. Les données de survie sont seulement disponibles pour l'étude IMPOWER 130 qui compare la chimiothérapie platine-nab-paclitaxel +/- l'atezolizumab. La survie globale est de 19 mois avec la combinaison avec l'immunothérapie versus 14 mois avec la chimiothérapie seule. Les données intérimaires avec les épidermoïdes de l'étude 131 ne démontrent pas d'avantage de survie. L'étude 132 concerne les adénocarcinomes avec une chimiothérapie de type pemetrexed au lieu du nab-paclitaxel et est similaire à l'étude 130.

Le suivi à 5 ans des 550 patients de l'étude de phase Ib KEYNOTE 001 avec le pembrolizumab vient d'être présenté à l'ASCO 2019. Pour les patients traités en première intention, la survie à 5 ans est de 23%, alors qu'elle est de 16% si le traite-

ment a été reçu en deuxième ligne ou plus. Aussi, la survie à 4 ans du nivolumab dans les études de phase III post échec au traitement de chimiothérapie à base de platine est de 14% avec le nivolumab versus 5% avec la chimiothérapie. Historiquement, la survie à 5 ans des patients métastatiques est tout au plus de 5%. L'histoire naturelle du cancer pulmonaire non à petites cellules est ainsi nettement améliorée avec l'immunothérapie.

Pour la deuxième ligne, si le patient a reçu une combinaison de chimiothérapie et d'immunothérapie en première ligne, le traitement standard sera de la chimiothérapie avec du docétaxel. S'il n'a reçu que du pembrolizumab, ce sera une chimiothérapie à base de doublet de platine avant le docétaxel. S'il a reçu un traitement de chimiothérapie à base de doublet de platine, l'immunothérapie demeure une option en deuxième ligne avant le docétaxel.

3 PETITES CELLULES DE STADE IV

Le traitement des cancers pulmonaires à petites cellules métastatiques a peu évolué depuis les dernières décennies. La chimiothérapie permet un modeste gain de survie et la radiothérapie prophylactique de l'encéphale est moins prescrite puisque son bénéfice sur la survie est incertain. L'étude IMPOWER 133, publiée dans le *NEJM* en décembre 2018, a démontré un gain de survie de 2 mois, en comparant le traitement de chimiothérapie usuel avec carboplatine-étoposide 4 cycles +/- atezolizumab ajouté pendant la chimiothérapie et en maintien par la suite. Ce traitement est en attente d'approbation par Santé Canada.

CONCLUSION

Le traitement des cancers pulmonaires avancés a donc évolué favorablement au cours de la dernière année, en raison des bénéfices de l'immunothérapie pour les cancers pulmonaires non à petites cellules de stade III et IV et les petites cellules de stade IV.

