



Chaque année, environ 4800 personnes sont atteintes d'un cancer du poumon en Suisse.

Congrès européen sur le cancer du poumon 2023

Immunothérapie Le Congrès européen sur le cancer du poumon (ELCC 2023) s'est tenu cette année à Copenhague, avec plus de 3000 participants de diverses spécialités. Trois situations pathologiques pertinentes pour la pratique clinique quotidienne sont discutées ci-dessous.

Prof. Dr méd. Dr phil. nat. Sacha Rothschild, Dr. Laetitia Mauti

Immunothérapie dans le CBNPC métastatique

Les données actualisées des études EMPOWER-Lung 1 [1] et EMPOWER-Lung 3 [2] confirment une efficacité durable de l'anticorps anti-PD-1 cémipimab dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé. L'étude EMPOWER-Lung 1 a évalué de manière randomisée l'effet du cémipimab en monothérapie par rapport à une chimiothérapie chez des patients atteints de CBNPC métastatique sans mutation driver et avec une expression de PD-L1 d'au moins 50% [1]. Lors de l'ELCC 2023, des données issues d'une analyse post-hoc chez des patients atteints de métastases cérébrales qui étaient cliniquement stables lors de l'inclusion dans l'étude ont désormais été présentées [3]. La survie globale médiane des patients traités par cémipimab était significativement prolongée. Sous cémipimab, un plus faible taux de progression tumorale cérébrale et moins d'effets indésirables liés au traitement ont en outre été observés.

Bien que le nombre de patients (n=69) avec métastases cérébrales inclus dans l'étude EMPOWER-Lung 1 soit faible, les données d'efficacité concordent avec celles obtenues dans une analyse groupée portant sur le pembrolizumab chez des patients atteints de CBNPC hautement PD-L1-positif avec métastases cérébrales [4]. Dans leur ensemble, ces données soutiennent l'utilisation d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires chez les patients avec métastases cérébrales et montrent que des métastases cérébrales stables ne devraient pas être un motif pour exclure les patients d'une immunothérapie.

Résumé pour vous par:

Congrès ELCC | 29.03.-01.04.2023 | Copenhague

Une deuxième présentation à l'ELCC a montré des données positives issues d'un suivi prolongé de l'étude EMPOWER-Lung 3 chez des patients atteints de CBNPC avec expression quelconque de PD-L1 [2]. L'étude a confirmé la durabilité du bénéfice de survie apporté par l'association du cémiplimab et d'une chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule [5]. Ces deux études confirment le rôle de l'immunothérapie dans le traitement de première ligne du CBNPC métastatique.

Résistance à l'immunothérapie dans le CBNPC métastatique

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires se sont établis comme traitement standard de première ligne du CBNPC métastatique, soit en association avec une chimiothérapie, soit en monothérapie. Les mécanismes à l'origine d'une résistance à l'immunothérapie ainsi que les traitements efficaces dans la ligne thérapeutique suivante sont encore trop peu compris. Une approche thérapeutique possible consiste à ajouter un inhibiteur multikinase à l'immunothérapie afin d'influencer le microenvironnement tumoral, notamment en modifiant l'approvisionnement en sang. Le cabozantinib est un inhibiteur multikinase. Lors du congrès annuel de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2022, des données prometteuses de l'étude COSMIC-021 ont été présentées pour l'association du cabozantinib et de l'anticorps anti-PD-L1 atézolizumab [6]. Sur la base de cette étude, l'étude randomisée de phase 3 CONTACT-01 a été menée et les résultats ont été présentés à l'ELCC [7]. Cette étude a inclus 346 patients atteints de CBNPC métastatique ayant progressé après ou sous traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire et chimiothérapie à base de platine. Les patients ont été randomisés pour recevoir du docétaxel ou une association de cabozantinib et d'atézolizumab. La survie globale médiane n'était pas améliorée par l'association cabozantinib plus atézolizumab. De même, la survie sans progression et le taux de réponse n'étaient pas différents dans les deux bras de traitement. Ces résultats négatifs sont décevants. Ils nous rappellent une fois de plus que les résultats encourageants d'études exploratoires de phase 2 doivent toujours être confirmés par des études randomisées. Surmonter les mécanismes de résistance aux immunothérapies reste un défi majeur dans le CBNPC avancé.

Mutation KRAS G12C dans le CBNPC métastatique

Une mutation KRAS est présente chez environ 25% de tous les patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire métastatique. La mutation KRAS la plus fréquente est la mutation ponctuelle G12C. Plusieurs inhibiteurs spécifiques de KRAS G12C sont actuellement en évaluation clinique – le sotorasib est le premier inhibiteur spécifique autorisé. Dans l'étude randomisée de phase 3 CodeBreak200, le traitement palliatif de deuxième ligne par sotorasib a montré un avantage faible mais significatif en termes de PFS par rapport au docétaxel, avec un taux de réponse également plus élevé mais une survie globale identique [8]. Lors de l'ELCC 2023, les données sur la qualité de vie et l'analyse de la charge symptomatique décrite par les patients (patient-reported outcome measures, PROMS) ont été présentées [9]. Les patients traités par docétaxel ont souffert de

symptômes plus fréquents et plus sévères que ceux traités par sotorasib, ce qui a eu un impact négatif sur leur vie quotidienne.

Une analyse de patients atteints d'adénocarcinome métastatique avec mutation KRAS G12C, qui n'ont pas été traités dans le cadre d'une étude mais ont reçu le sotorasib via un programme du fabricant (early access program), a confirmé l'efficacité de la substance [10]. De telles analyses sont importantes, car elles reflètent souvent mieux le quotidien clinique que les études cliniques avec des critères d'inclusion ou d'exclusion stricts. Sur la base de ces données, le sotorasib est le nouveau standard thérapeutique pour les patients atteints de NSCLC métastatique muté KRAS G12C après progression sous chimiothérapie et immunothérapie à base de platine.

Ladagrasib est un autre inhibiteur spécifique de KRAS G12C, dont l'effet a été démontré dans l'étude de phase 1/2 KRYSTAL-1 [11]. Une analyse de cette étude, présentée à l'ELCC 2023, suggère un lien possible entre la clairance de la fréquence allélique de la mutation et la réponse [12]. Cette analyse montre l'importance de la détermination de l'ADN tumoral circulant (ADNtc), qui est également évalué comme facteur possible d'évaluation de la réponse au traitement pour plusieurs autres traitements.

Immunothérapie néoadjuvante dans le CBNPC résecable

L'étude randomisée de phase 3 CheckMate 816 a démontré le bénéfice d'une chimio-immunothérapie néoadjuvante avec l'anticorps anti-PD-1 nivolumab [13]. Lors de l'ELCC 2023, les données d'une analyse exploratoire de l'étude CheckMate 816 ont été présentées, montrant qu'après un suivi médian de 41 mois, l'ajout de trois doses de nivolumab à la chimiothérapie néo-adjuvante avait amélioré la survie sans événement (SSE) à 3 ans de 43 à 57%. Il a été confirmé que le traitement combiné par chimiothérapie à base de platine et nivolumab améliore significativement la survie sans événement par rapport à une chimiothérapie seule [14]. Grâce à cette étude et à d'autres, l'immunothérapie s'est établie en situation néoadjuvante pour le CBNPC résecable. Dans l'étude SAKK 16/18, nous évaluons actuellement la valeur ajoutée d'une radiothérapie immunomodulatrice en association avec l'immunothérapie avant une opération planifiée.

Correspondance

sacha.rothschild[at]ksb.ch
laetitia.mauti[at]ksw.ch



Références

À consulter sous www.bullmed.ch ou via code QR



Prof. Dr méd. Dr phil. nat. Sacha Rothschild

Médecin-chef en oncologie et hématologie à l'Hôpital cantonal de Baden. Vice-président du Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer (SAKK) et professeur titulaire à l'Université de Bâle.