

Avertissement : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 23 juillet 2019

Hôpital cantonal de Genève

Cancer du poumon : update pour le praticien

Dr A. Addeo

Chez les hommes, le cancer du poumon est le 2^e en fréquence après celui de la prostate, chez les femmes il vient en second après le cancer du sein, par contre c'est le 1^{er} tueur dans les 2 sexes...

Son incidence augmente, mais sa mortalité diminue...

Le facteur de risque principal, ça reste encore et toujours le tabac...

On profite de retaper sur le clou en nous rappelant que le tabac cause près d'un demi millions de morts chaque année aux USA, 33% de maladies cardiovasculaires, 29% de cancer du poumon, 21% de COPD et le reste : AVC, autres cancers, et autres diagnostics...

Le cancer du poumon se divise essentiellement en cancer à petites cellules = SCLC (20-25%)

Et en cancer non petites cellules = NSCLC (80%)

Pour les NSCLC, 25-30% sont des squamous cells (épidermoïdes), 40% des adénocarcinomes, et 10-15% de large cells (undifferentiated) carcinoma....

En 2003, la survie moyenne des NSCLC était de 4 mois, avec 10% de survivants à 2 ans avec les meilleurs traitements.

Le staging initial comprend RX, CT, Pet > Scan suivi de bronchoscopie, ponction biopsie à l'aiguille, médiastinoscopie, VATS (video assisted thoracoscopic surgery)...

Une fois que l'on a tout, on se réunit au cours du lung cancer board : oncologues, chirurgiens, radiothérapeutes, palliatologues/douleur, pneumologues, pathologues, radiologues, spéc. en méd. nucléaire, coordinateurs... pour décider de la meilleure option.

Il faut dire que maintenant, en fonction du profil moléculaire, des marqueurs pronostics, des marqueurs de sensibilité/résistance aux médicaments, et des marqueurs prédictifs d'effets secondaires, le traitement est presque à la carte pour chacun...

Vous recevez, par exemple, du pathologue que c'est « une métastase d'un adénocarcinome compatible avec une origine pulmonaire, chez lequel on retrouve l'expression PD-L1 dans 1-5% des cellules tumorales... »

Mais il pourrait vous parler aussi pour les adénoCa de la présence des mutations NTRK1, ROS1, RIT1.2, DDR2, BRAF, etc. et, pour les épidermoïdes de PTEN, DDR2, PiK3CA, FGFR1, toutes mutations qui vont conditionner le choix du traitement...

Ça, par exemple, c'est un autre résultat que vous pourriez recevoir :

DIAGNOSTIC MOLECULAIRE COMPLEMENTAIRE :

Métastase d'un adénocarcinome, compatible avec une origine pulmonaire avec :

- Séquençage haut débit :

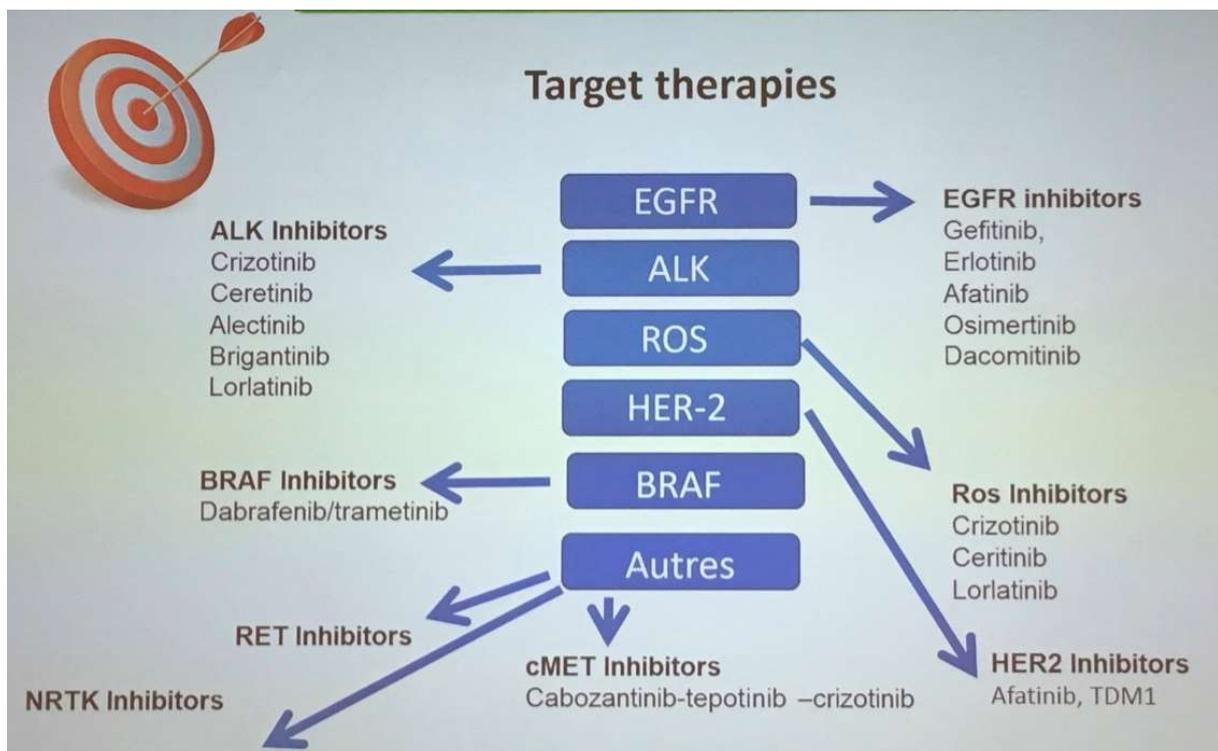
- Mise en évidence de mutation pathogénique dans l'exon 21 du gène *EGFR* (L858R).
- Pas d'évidence de mutation des gènes *BRAF*, *KRAS*.

- Analyse Oncoscan :

- Multiples altérations de grande échelle du nombre de copie :
 - Gain de 1-2 copies des bras/chromosomes 1, 2q, 3, 4p, 6, 7, 11q, 14q, 16, 17, 20q, 21q, Xq, Yq et d'une grande partie de 5, 8q, 10q.
 - Perte d'une copie des bras 18q (*SMAD4*), 20p.
 - Perte d'hétérozygotie des bras/chromosomes 2p, 11q (*ATM*), 18p, 19 et une grande partie de 9.
- Altérations focales
 - Amplification de *CCND1* (6 copies) et d'*EGFR* (5 copies).
 - Perte totale de *CDKN2A*.

Comme dit précédemment, la présence de certaines mutations va conditionner le choix des traitements :

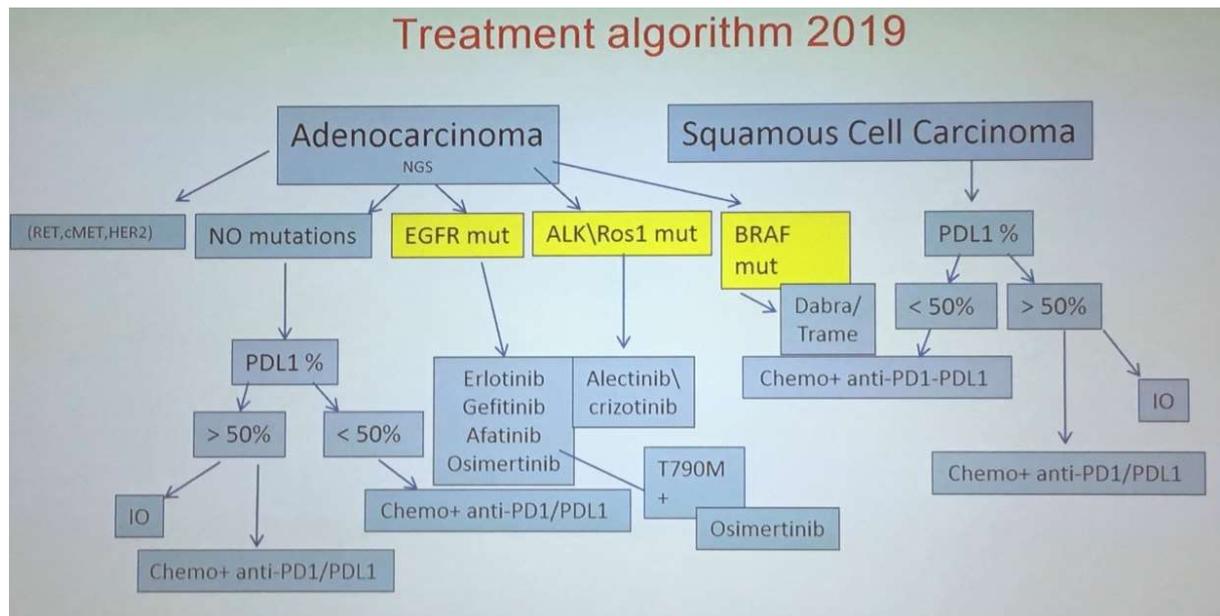
- inhibiteurs ALK (anaplastic lymphoma kinase)
- les BRAF inhibiteurs
- les EGFR inhibiteurs (récepteur de l'epidermal growth factor)
- etc...



Le récepteur EGFR, par exemple, est présent dans 15% des NSCLC, surtout les adénoCa, les non-fumeurs, les asiatiques, les femmes et les jeunes...

Si la mutation de l'EGFR est exprimée par la cellule tumorale, le Gefitinib (qui bloque le signal du récepteur activé) fait beaucoup mieux qu'une chimio avec Cisplatine et Paclitaxel pour ce qui est de la survie ; par contre si cette mutation n'est pas présente, le Gefitinib est moins bon que la chimio.

En 2019, donc, les algorithmes se compliquent :



Sans parler des derniers arrivés sur le marché : les checks points inhibiteurs, dont on a déjà parlé dans cet auditoire en 2018 (Prof. Seebach) et en 2017 (Prof. Mach).

Il y a la voie qui permet à la cellule présentatrice d'antigène (APC) d'activer le lymphocyte T, c'est la voie CTLA-4, et il y a la voie qui permet au lymphocyte T de détruire la cellule tumorale, c'est la voie PD-1.

La voie CTL-4 peut-être inactivée lorsque l'antigène B7-1 ou B7-2 vient bloquer le récepteur membranaire CTLA-4 à la surface du lymphocyte T. C'est un frein à l'activation lymphocytaire.

De même, le récepteur PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) à la surface membranaire lorsqu'il se lie à PD-1, inhibe la réponse lymphocytaire. C'est un autre frein à l'agressivité lymphocytaire.

Par exemple, les tumeurs qui expriment PDF-L1 à leur surface sont plus agressives que celles qui ne l'expriment pas... elles désamorcent la réponse immunitaire...

Immunotherapy targets in NSCLC: CTLA-4 and PD-1 pathways

CTLA-4 and PD-1 pathways are immune checkpoint pathways that play critical roles in controlling T-cell immune responses¹



Reprinted with permission from Dove Medical Press Ltd

T-cells can become unresponsive after CTLA-4 binds B7 molecules on APC, or when PD-1 binds PD-L1 or PDL-2 on target cells

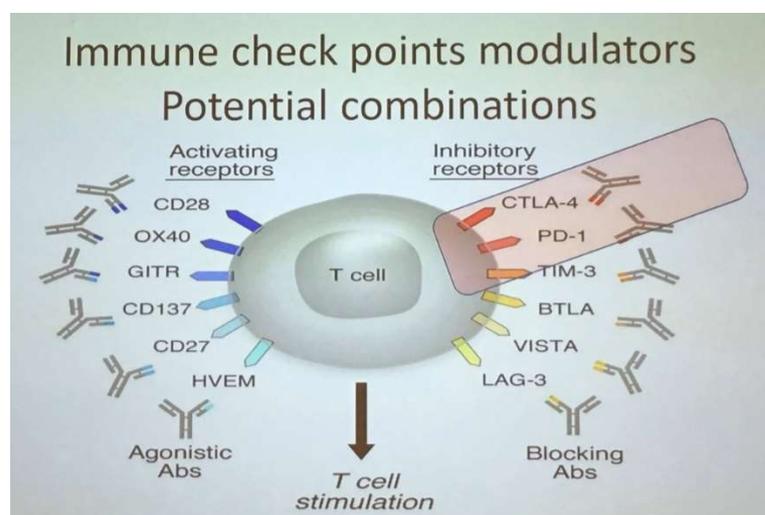
APC, antigen-presenting cell; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4; MHC, major histocompatibility complex; NSCLC, non-small cell lung cancer; PD-1, programmed cell death protein-1; PD-L1, programmed cell death ligand-1; TCR, T cell receptor
1. Davies M. *Cancer Manag Res* 2014;6:63-75

Ainsi, le Nivolumab, anticorps monoclonal anti PD-1 est supérieur au Docetaxel en ce qui concerne la survie chez les patients dont les cellules expriment le PD-L1 à leur surface.

Idem pour le Pembrolizumab qui est aussi un anti PD-1.

Pour ce qui est de la toxicité, une fois que le lymphocyte T a le champ libre, il peut attaquer tout ce qui « bouge », soit thyroïdites, hépatites, colites, mucites, etc. et le traitement sera de calmer la réponse immunitaire, donc des stéroïdes...

Il y a probablement encore beaucoup de possibilités d'agir sur les freins et les accélérateurs de la réponse immunitaire. Pour le moment, on n'en est qu'au début...



Tout ça évolue très vite et on ne nous parle pas des CAR-T cells au sujet desquels je vous recommande ce très bel article dans le New Yorker de la semaine dernière : <https://www.newyorker.com/magazine/2019/07/22/the-promise-and-price-of-cellular-therapies> (un peu long, mais ça vaut la peine de s'accrocher...).



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@bluewin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch