

## Quoi de neuf dans les cancers du poumon ?

Dr S. Myit, J.-Ph. Rey, R. Zenhäusern, Institut Central (ICHV), Sion

### Introduction

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent dans le monde et la première cause de mortalité liée aux cancers. La majorité des patients, soit près de 70%, se présente à un stade avancé de la maladie nécessitant une chimiothérapie et/ou une radiothérapie. Le pronostic reste sombre avec une survie à 5 ans de l'ordre de 15%. Pour la minorité de patients au stade moins avancé, le pronostic est meilleur avec un traitement chirurgical et la survie à 5 ans de 70% et 40% pour les stades I et II respectivement. L'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquent, suivi du carcinome épidermoïde. Les critères de classification des cancers pulmonaires établis par l'organisation mondiale de la santé (OMS) ont été progressivement modifiés. Dans les précédentes éditions, cette classification était exclusivement écrite et appliquée par les pathologues. Depuis 2004, la classification OMS intègre des données génétiques et cliniques pertinentes, et l'IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) propose en 2011 une dernière classification basée sur les résultats des plus récentes études [1].

### Histologie et immunohistochimie

Approximativement 70% des cancers pulmonaires sont diagnostiqués sur la biopsie transbronchique. Auparavant, l'importance du diagnostic histologique se résumait à distinguer entre un carcinome à petites cellules et un carcinome non à petites cellules (NSCLC). Aujourd'hui, le pathologue doit préciser davantage et distinguer, parmi les carcinomes non à petites cellules, s'il s'agit d'un adénocarcinome ou d'un carcinome épidermoïde, pour lesquels la prise en charge est désormais différente. Le diagnostic histologique précis est établi en majorité sur la base de la morphologie. Toutefois, sur environ 10% à 30% des biopsies de NSCLC, la morphologie seule ne permet pas de déterminer le type histologique. Il est alors nécessaire d'utiliser l'immunohistochimie dont le résultat est intégré dans le diagnostic. Les marqueurs utilisés sont le p63 et les cytokératines 5/6 pour les carcinomes épidermoïdes, et la CK-7 et le TTF-1 pour les adénocarcinomes. Ces résultats sont déterminants pour la suite des tests moléculaires à effectuer et pour le choix des options thérapeutiques (figure 1) [2].

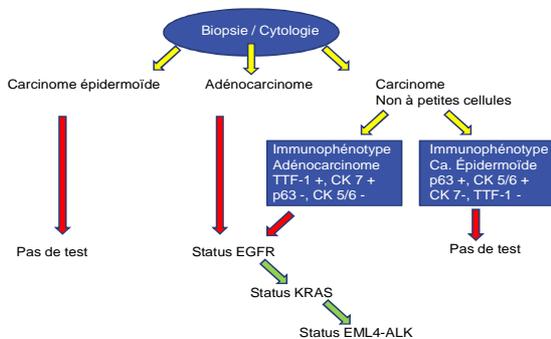


Fig. 1 : Schéma décisionnel pour l'analyse moléculaire en fonction des résultats de la biopsie pulmonaire.

### Analyse moléculaire

Les progrès de la biologie cellulaire et de l'oncologie ont permis de découvrir une mutation du gène de l'EGFR (Epidermal Growth Factor- Receptor) et de révéler une bonne réponse thérapeutique aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR (*erlotinib* et *gefitinib*) pour les patients souffrant d'un adénocarcinome pulmonaire. Le status du gène EGFR est effectué par séquençage (test sous traité à l'extérieur de l'ICHV) et permet de définir les patients éligibles à ces nouvelles molécules inhibitrices (figure 2). La recherche de mutations génétiques peut se faire sur la biopsie ou la cytologie, si le tissu tumoral est suffisant. Le rapport des cellules tumorales sur les cellules normales doit être adéquat pour un résultat fiable des analyses de séquençage d'ADN. Cependant, l'analyse seule du status de l'EGFR n'est pas suffisante pour améliorer la sélection de patients éligibles à ces nouvelles thérapies ciblées. En effet, la voie de signalisation intracellulaire de l'EGFR comprend des protéines (KRAS, HER2, BRAF, PI3K,...) dont la mutation de leurs gènes engendre une résistance aux anti-EGFR. Ces mutations somatiques sont le plus souvent mutuellement exclusives, ce qui signifie qu'initialement un carcinome avec une mutation de l'EGFR n'a pas de mutation de KRAS par exemple. Les mutations de KRAS sont retrouvées dans environ 30% des adénocarcinomes et 5% des carcinomes épidermoïdes. Elles engendrent une activation constitutive de la voie de signalisation de l'EGFR. Le status de KRAS se fait par PCR et séquençage de l'exon 2 (test effectué à l'ICHV). De nombreux autres gènes et leurs

mutations sont en cours d'études, certaines semblent être associées à une résistance secondaire aux anti-EGFR. Plus récemment, une nouvelle altération génétique a été décrite dans une minorité d'adénocarcinomes (env. 5% sur l'ensemble mais jusqu'à 20% des stades IV). Elle consiste en une translocation chromosomique induisant une fusion des gènes EML4-ALK et une activation constitutive d'ALK. Elle est retrouvée chez des patients jeunes, de sexe masculin, peu ou non tabagique, et associée à un status négatif pour les mutations de l'EGFR et KRAS. Cette translocation est détectée par FISH ou RT-PCR et les patients peuvent alors bénéficier d'une thérapie par les inhibiteurs d'ALK, comme le *crizotinib* déjà utilisés pour les lymphomes anaplasiques. Pour les carcinomes épidermoïdes, la seule altération génétique découverte qui pourrait aboutir à de nouvelles molécules thérapeutiques est l'amplification du FGF-R1 (*Fibroblast Growth Factor Receptor 1*).

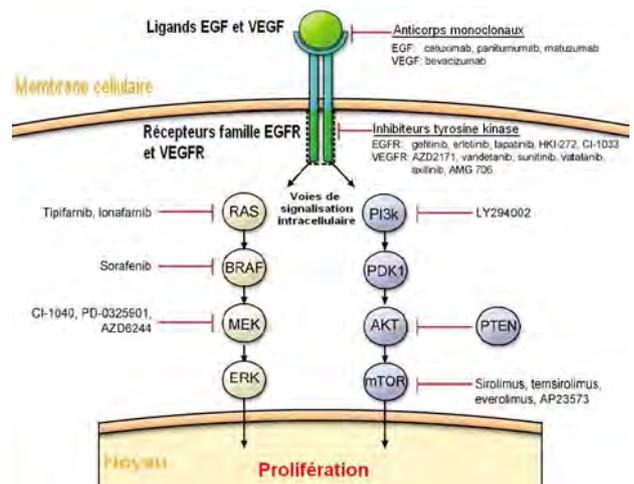


Fig. 2 : Voie de signalisation de l'EGFR et nouvelles molécules thérapeutiques

### Nouvelle approche thérapeutique

Pour les adénocarcinomes, une étude phase III a démontré un avantage de survie significatif en faveur du pémétréxed (Alimta®), un antifolate, contre la gemcitabine (Gemzar®). Les patients souffrant d'un carcinome épidermoïde ont une survie globale significativement plus longue sous cisplatine et gemcitabine. Le bevacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal ciblé sur le facteur de croissance endothélial (vascular endothelial growth factor [VEGF]). L'emploi du bevacizumab en traitement de première intention se limite aux adénocarcinomes en association obligatoire à une chimiothérapie, alors qu'il est contre-indiqué pour les carcinomes épidermoïdes. Une étude de phase III a montré pour les NSCLC avec expression d'EGFR un avantage de survie significatif sous cetuximab (Erbix), un anticorps anti-EGFR, en association à une chimiothérapie. La durée moyenne de survie des patients atteints de tumeurs avec mutation d'EGFR sous traitement par ITK de l'EGFR (*erlotinib*, *gefitinib*) est supérieure à deux ans. Dans une étude de phase I/II, 82 patients atteints d'adénocarcinome métastatique avec ALK transloqué ont bénéficié d'un traitement avec le *crizotinib*, un inhibiteur d'ALK. Le taux de réponse était de 57% et 33% des patients ont obtenu une stabilisation de la maladie.

### Conclusions

Le diagnostic et la prise en charge des carcinomes pulmonaires ont été révolutionnés par les découvertes de mutations de gènes impliqués dans l'oncogenèse et par les nouvelles thérapies ciblées liées à ces mutations. Le diagnostic histologique fait sur la biopsie joue un rôle déterminant pour mieux stratifier les patients et décider des tests moléculaires à effectuer pour définir l'éligibilité des patients à ces nouvelles thérapies qui tendent vers des traitements individualisés.

### Références

- [1] IASLC Classification of Lung Adenocarcinoma. Journal of Thoracic Oncology. Vol 6, number 2, February 2011.
- [2] Molecular Diagnostic of Lung Carcinomas. Arch Pathol Lab Med. 2011 ;135 :622-629

### Personnes de contact

Dr Samir Myit  
Dr Reinhard Zenhäusern

samir.myit@hopitalvs.ch  
reinhard.zenhäusern@hopitalvs.ch