

Thérapies ciblées et carcinomes non à petites cellules: nouveautés

Dre ROBERTA STAUBER^{a,*}, Dr LOUIS GROS^{3,*}, Dr TU NGUYEN-NGOC³, Dre NURIA MEDEROS³,
Dre HASNA BOUCHAAB³, Pre SOLANGE PETERS³ et Dr KARIM ABDELHAMID³

Rev Med Suisse 2022; 18: 970-5 | DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.782.970

Au cours de ces dernières années, de nouvelles stratégies thérapeutiques pour le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) se sont développées, découlant d'une meilleure compréhension des voies de signalisation oncogéniques. L'analyse des altérations de gènes impliqués dans le développement de ce sous-type de maladie oncologique fait désormais partie intégrante de la démarche diagnostique et ouvre la voie à des thérapies dites «ciblées». Nous partagerons dans cet article les dernières avancées thérapeutiques en nous intéressant aux altérations des gènes HER2, MET, EGFR et KRAS, pour lesquelles de nouveaux traitements dédiés sont disponibles.

Targeted therapies and non-small cell carcinomas: novelties

In recent years, new therapeutic strategies for non-small cell lung cancer (NSCLC) have been developed, stemming from a better understanding of oncogenic signaling pathways. The analysis of the alterations of genes involved in NSCLC oncogenesis is now an integral part of the diagnostic approach and opens the way to so-called "targeted" therapies. In this article, we will share the latest therapeutic advances by focusing on alterations of HER2, MET, EGFR and KRAS genes, for which new dedicated treatments have become available.

INTRODUCTION

Au cours de ces dernières années, les connaissances de la biologie moléculaire du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ont considérablement progressé, favorisant une meilleure compréhension des voies de signalisation oncogéniques et des altérations impliquées dans ces mécanismes, permettant l'émergence de thérapies spécifiques, dites de précision, dans la routine clinique.

Contrairement aux chimiothérapies, ces traitements peuvent cibler une voie de signalisation oncogénique, leur assurant souvent un profil de toxicité moindre.¹ Cependant, dans un contexte non curatif, l'écueil majeur à surmonter aujourd'hui réside dans les mécanismes de résistance qui peuvent notamment se manifester suite à la mutation de la protéine ciblée, d'une modification de la voie de signalisation ou encore de dysfonction de protéines effectrices en aval de cette voie. Les progrès dans ce domaine visent entre autres à surmonter ces obstacles.²

^aService d'oncologie médicale, Département d'oncologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
roberta.stauber@chuv.ch | louis.gros@unisante.ch | tu.nguyen-ngoc@chuv.ch
nuria-neisy.mederos-alfonso@chuv.ch | hasna.bouchaab@chuv.ch
solange.peters@chuv.ch | karim.abdelhamid@chuv.ch

*Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

La prise en charge du CPNPC a grandement bénéficié des thérapies ciblées, depuis plus de 10 ans, et cette dernière année a apporté de nouvelles options. Nous allons ici évoquer 4 altérations récemment étudiées et efficacement ciblées par des traitements nouvellement reconnus (**tableau 1**): les mutations au sein de l'exon 20 de HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) ou EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique), la mutation de MET (Mesenchymal-Epithelial Transition) exon 14, et la mutation KRAS (gène du sarcome du rat Kirsten) G12C.

HER2

Le gène HER2 est un proto-oncogène, situé sur le bras long du chromosome 17. Il peut être surexprimé, amplifié ou muté, provoquant une prolifération et une croissance cellulaire incontrôlée, s'opposant à l'apoptose.

L'incidence de la surexpression HER2, surtout présente dans les adénocarcinomes bien différenciés, est difficilement estimable, allant de 2,4 à 38% des CPNPC selon les auteurs.³ L'amplification s'observe quant à elle dans 10 à 20% des CPNPC.

Le développement des inhibiteurs de HER2 pour le traitement du cancer du poumon s'est inspiré de l'histoire thérapeutique réussie du ciblage de l'amplification de HER2 dans le cancer du sein et s'est concentré initialement sur la surexpression de la protéine HER2 mesurée par immunohistochimie (dans 6 à 30% des adénocarcinomes) ou sur l'amplification de HER2 détectée par fluorescence dans hybridation in situ (dans 2 à 5% des adénocarcinomes).³ Cependant, les essais cliniques de traitements ciblés dans ce contexte ont montré des résultats uniformément insuffisants.

Les mutations HER2 ont été identifiées dans 2 à 4% des CPNPC et surviennent le plus souvent chez les femmes, les patients asiatiques et les non-fumeurs. La grande majorité (80 à 90%) des mutations HER2 surviennent dans l'exon 20 comme une duplication ou une insertion de 12 nucléotides résultant en l'ajout de quatre acides aminés (YVMA) au codon 775 dans le domaine kinase et identifiant une entité moléculaire distincte, caractérisée par un comportement pathologique et clinique spécifique. Elles sont associées à un mauvais pronostic et une incidence plus élevée de métastases cérébrales.⁴⁻⁶

Jusqu'ici, différentes classes médicamenteuses ont été étudiées chez les patients avec un CPNPC HER2 muté, notamment les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) pan-HER2 et les anti-

BOSULIF®:
En 1^{re} ligne

WHEN EFFICACY COUNTS AND TOLERABILITY MATTERS

**POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE LMC PH+ NOUVELLEMENT
DIAGNOSTIQUÉE EN PC¹, BOSULIF® OFFRE LES AVANTAGES SUIVANTS:**



**Une réponse moléculaire
rapide et profonde²**



**Un profil de sécurité
ayant peu d'impact sur
la santé cardiovasculaire
et pulmonaire^{2,3,4}**



**Une posologie simple -
prise 1x par jour dans le cadre
d'un repas¹**

LMC = leucémie myéloïde chronique; PC = phase chronique; Ph+ = chromosome de Philadelphie positif.

1. Information professionnelle de BOSULIF® sur www.swissmedinfo.ch **2.** Cortes JE, et al., Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36(3):231-237. **3.** Cortes JE, et al. Long-term evaluation of cardiac and vascular toxicity in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias treated with bosutinib. *Am. J. Hematol.* 2016; 91(6):606-616. **4.** Medeiros BC, et al., Cardiovascular, pulmonary, and metabolic toxicities complicating tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: Strategies for monitoring, detecting, and managing. *Blood Rev.* 2018; 32(4) 289-299. Les références sont disponibles sur demande.

Bosulif® (bosutinib). Indications: Traitement des patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquées. Traitement des patients adultes atteints de LMC Ph+ en phases chronique et accélérée ainsi qu'en crise blastique, après traitement préalable par un ou plusieurs ITK, et lorsqu'un traitement avec d'autres ITK ne peut être envisagé. **Posologie:** LMC Ph+ en phase chronique nouvellement diagnostiquée: 400 mg une fois par jour. LMC Ph+ en phases chronique ou accélérée et en crise blastique avec résistance ou intolérance au traitement précédent: 500 mg une fois par jour. Ajustements posologiques pour groupes de patients particuliers et selon la réponse/tolérance individuelle. **Contre-indications:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Précautions:** Élévation des transaminases, diarrhée/vomissement, myélosuppression, problèmes cardiovasculaires, rétention liquidienne, troubles de la fonction rénale, réactivation de l'hépatite B. **Interactions:** Inhibiteurs du CYP3A, inducteurs du CYP3A, inhibiteurs de la pompe à protons, substrats de la P-gp, BCRP, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2. **Grossesse et allaitement:** Il n'est pas recommandé d'utiliser Bosulif pendant la grossesse. L'allaitement n'est pas recommandé. Peut potentiellement affecter la fertilité. **Effets indésirables:** Infections des voies respiratoires, rhinopharyngite, grippe, pneumonie, bronchite, thrombocytopénie, anémie, neutropénie, leucopénie, appétit diminué, hypophosphatémie, déshydratation, hyperkaliémie, céphalée, sensation vertigineuse, dysgueusie, acouphènes, épanchement péricardique, intervalle QT allongé à l'électrocardiogramme, hypertension, dyspnée, épanchement pleural, diarrhée, nausée, vomissement, douleurs abdominales, gastrite, hémorragies gastro-intestinales, pancréatite aiguë, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux de lipase, augmentation de l'amylasémie, bilirubinémie augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, fonction hépatique anormale, hépatotoxicité, lésion du foie, rash, prurit, acné, urticaire, arthralgie, dorsalgie, myalgie, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de la créatininémie, insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale, altération de la fonction rénale, fatigue, fièvre, œdème, asthénie, douleur thoracique, douleur entre autres. **Présentations:** Comprimés pelliculés à 100 mg, 400 mg et 500 mg: 28 (blister). Catégorie de vente A. **Titulaire de l'autorisation:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Pour de plus amples renseignements, voir l'information professionnelle sur le produit, sous www.swissmedinfo.ch. (V019)

TABLEAU 1 Récapitulatif des traitements ciblés pour HER2, MET exon 14, EGFR exon 20 et KRAS G12C

DCR: taux de contrôle de la maladie; DoR: durée de réponse; ORR: taux de réponse global; OS: survie globale; PFS: survie sans progression.

Cible	Médicament	Etude clinique	Population	Ligne de traitement	Résultats
HER2	Trastuzumab deruxtécán	DESTINY-Lung01 (phase II) ⁹	Métastatique	Dès 2 ^e ligne	ORR 55% DoR 9,3 mois PFS 8,2 mois OS 17,8 mois
		DESTINY-Lung03 (phase Ib) ¹⁰	Localement avancé/métastatique	Dès 2 ^e ligne	En cours
		DESTINY-Lung04 (phase III) ¹¹	Localement avancé/métastatique	Dès 2 ^e ligne	En cours
MET exon 14	Tépotinib	VISION (phase II) ¹⁶	Localement avancé/métastatique	1 ^{re} ligne et plus	ORR 43% mDoR 10,8 mois (1 ^{re} ligne), 11,1 mois (> 1 ^{re} ligne)
	Capmatinib	GEOMETRY (phase II) ¹⁵	Localement avancé/métastatique	1 ^{re} ligne et plus	1 ^{re} ligne: ORR 68% DoR 12,6 mois PFS 9,7 mois > 1 ^{re} ligne: ORR 41% DoR 9,8 mois PFS 5,4 mois
	Savolitinib	Lu et al. J Clin Oncol 2020 (phase II) ¹⁸	Tous stades	1 ^{re} ligne et plus	ORR 49% DoR 9,6 mois PFS 6,9 mois
EGFR exon 20	Amivantamab	CHRYSALIS (phase I) ²⁹	Localement avancé ou métastatique	Dès 2 ^e ligne	ORR 40% DoR 11,1 mois PFS 8,3 mois
	Amivantamab + chimiothérapie	PAPILLON (phase III) ³⁰	Localement avancé ou métastatique	1 ^{re} ligne	En cours
	Mobocertinib	EXCLAIM (phase I/II) ³¹	Métastatique	Dès 2 ^e ligne	ORR 28% DoR 17,5 mois PFS 7,3 mois OS 24 mois DCR 78%
		EXCLAIM-2 (phase III) ³²	Localement avancé ou métastatique	1 ^{re} ligne	En cours
KRAS G12C	Sotorasib	Codebreak100 (phase II) ³⁷	Localement avancé ou métastatique	Dès 2 ^e ligne	ORR 37,1% DoR 11,1 mois PFS 6,8 mois
	Adagrasib	KRYSTAL-I (phase I/II) ³⁸	Non résécable/ métastatique	Dès 2 ^e ligne	ORR 45% DCR 96%

corps monoclonaux contre HER2, avec des résultats globalement cliniquement décevants.⁷

Néanmoins, les études démontrent des résultats prometteurs des «conjugués anticorps-médicament», permettant une internalisation de ce complexe dans la cellule tumorale et le relargage de l'agent cytotoxique en son sein, à l'instar du trastuzumab-emtansine. Cette molécule a montré une activité faible dans les CPNPC avancés prétraités et surexprimant HER2,⁸ et beaucoup plus intéressante dans le contexte de mutations oncogéniques de HER2, avec un taux de réponse de 44%.

Dans l'étude de phase II DESTINY-Lung01, le trastuzumab-deruxtécán, un autre conjugué dont les propriétés pharmacologiques ont été optimisées en comparaison des générations précédentes, a été administré à 91 patients atteints d'un CPNPC HER2 muté réfractaire au traitement standard, permettant un taux de réponse global (ORR) de 55%, une durée de réponse

(DoR) médiane de 9,3 mois et des médianes de survie sans progression (PFS) et de survie globale (OS) respectivement de 8,2 et 17,8 mois.⁹ Signalons toutefois un risque de pneumopathie interstitielle liée au médicament, survenu chez 24 patients (soit 26%). Ces résultats établissent un nouveau standard pour les CPNPC présentant des mutations de HER2 et réfractaire à une première ligne de traitement standard. Des études comme les essais de phase Ib DESTINY-Lung03¹⁰ et de phase III DESTINY-Lung04¹¹ sont en cours pour évaluer le potentiel de ce type de molécule en première ligne thérapeutique, associée ou non à de la chimiothérapie et/ou l'immunothérapie.

MET EXON 14

C-MET (C-Mesenchymal-Epithelial Transition Factor) est un oncogène codant un récepteur à tyrosine kinase et influençant l'embryogenèse, la croissance tumorale et son caractère

métastatique.¹² Les anomalies de la voie d'activation du récepteur de membrane MET (amplification, mutation, sur-expression) sont associées à un mauvais pronostic.

Les amplifications *MET* se produisent chez 1 à 6% des patients atteints de CPNPC. La mutation *MET exon 14* (*METex14*), qui réduit la protéine par le protéasome, rapportée chez 3 à 4% des patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire, est très souvent associée à une mauvaise réponse à la chimiothérapie et aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire.¹³

Plusieurs inhibiteurs de la kinase MET ont été étudiés chez les patients atteints d'un CPNPC métastatique avec des altérations *METex14*, notamment le tépotinib, dans l'essai de phase II VISION: l'ORR était de 43% à la fois dans la cohorte de patients naïfs de traitement et celle des patients prétraités pour un CPNPC métastatique. La DoR médiane était de 10,8 et 11,1 mois respectivement.¹⁴

Dans l'étude de phase II GEOMETRY mono-1, l'autre inhibiteur de la kinase MET nommé capmatinib a également démontré une efficacité cliniquement significative chez des patients atteints de CPNPC avancé *METex14* muté.¹⁵ Parmi les 97 patients de l'étude, 13 présentaient de métastases cérébrales. Les patients naïfs de traitements présentaient une meilleure réponse au capmatinib: chez ces patients, l'ORR, la PFS et la DoR médianes ont respectivement été estimés à 68%, 9,7 mois et 12,6 mois versus 41%, 5,4 mois et 9,8 mois dans la cohorte de patients avec un traitement préalable.¹⁵

Signalons également des taux élevés de réponses cérébrales avec les deux médicaments, arguant pour leur pénétration cérébrale.^{15,16}

Une étude de phase II s'est intéressée au savolitinib face à plusieurs sous-types de CPNPC *METex14*-positifs, notamment les carcinomes sarcomatoïdes, de plus mauvais pronostic:¹⁷ l'ORR était à 49% avec une PFS à 6,9 mois, cliniquement significative dans tous les sous-groupes, et une DoR à 9,6 mois.¹⁸

Chez les patients atteints d'un CPNPC portant les mutations classiques de l'*EGFR* (exon 19 ou 21), l'amplification de *MET* est un mécanisme majeur de résistance secondaire aux TKI d'*EGFR*, observée chez 20% de cette population,¹⁹ raison pour laquelle associer un *MET*-inhibiteur à un *EGFR*-inhibiteur semble logique. Un bras de l'étude de phase Ib TATTON combine le savolitinib à l'osimertinib, TKI de choix standard en première ligne ciblant l'*EGFR*. Cette combinaison a démontré une DoR de 23,6 mois avec une tolérance correcte, les effets adverses principaux étant nausées, vomissements et rash cutané.²⁰ D'autres essais en cours investiguent ce mécanisme comme les études de phase II SAVANNAH²¹ et ORCHARD²² pour le savolitinib ou encore les phases II INSIGHT2²³ (osimertinib avec tépotinib) et III GEOMETRY-E²⁴ (osimertinib avec capmatinib).

EGFR EXON 20

Le récepteur de l'*EGFR* est une protéine transmembranaire régulant la prolifération cellulaire. Les mutations de l'*EGFR* sont exprimées chez 10 à 20% des patients européens atteints

d'un CPNPC, en particulier chez les patients non tabagiques, atteints d'adénocarcinomes, ainsi que chez les femmes et chez 40 à 50% des patients asiatiques.^{25,26}

Les mutations *EGFR* d'insertion de l'exon 20 (*EGFRex20ins*) constituent le 3^e type de mutation *EGFR* le plus fréquent, après les mutations classiques des exons 19 et 21 décrites il y a presque 20 ans. Les mutations d'insertion de l'exon 20 de l'*EGFR* sont hétérogènes au niveau moléculaire mais peuvent être caractérisées comme des insertions ou duplications correspondant à 1-7 acides aminés. La fréquence des insertions de l'exon 20 de l'*EGFR* a été rapportée comme étant comprise entre 4 et 10% de toutes les mutations de l'*EGFR*. Ce type de mutation empêche la liaison du récepteur aux traitements habituels de TKI, les rendant peu efficaces.²⁷

Deux nouveaux médicaments, l'amivantamab et le mobocertinib, se sont révélés efficaces dans les cas de CPNPC avancé progressant sous chimiothérapie à base de platine et présentant une mutation *EGFRex20ins*.

L'activité de l'amivantamab, anticorps humain bispécifique liant *EGFR* et *MET*, favorise l'endocytose et la dégradation du complexe récepteur-anticorps au sein des cellules tumorales, induit l'activation des macrophages et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps.²⁸ Selon les données de l'étude de phase I CHRYSALIS, l'ORR est de 40%, la PFS médiane de 8,3 mois, la DoR de 11,1 mois et l'OS médiane de 22,8 mois.²⁹ L'association de l'amivantamab à une chimiothérapie à base de platine est également en cours d'évaluation dans l'étude de phase III PAPHILLON.³⁰

Le mobocertinib est, quant à lui, d'action irréversible visant sélectivement les mutations d'insertion de l'exon 20 de l'*EGFR*. Son efficacité a été évaluée dans EXCLAIM, un essai clinique de phase I/II multicohorte auprès de patients prétraités. Les résultats ont montré un ORR de 28%, une DoR de 17,5 mois, une PFS médiane de 7,3 mois, un taux de contrôle de la maladie (DCR) de 78% et une OS de 24 mois. Les réponses ont été observées pour les divers variants d'insertion de l'exon 20 de l'*EGFR*.³¹ Cette molécule est en cours d'évaluation en première ligne dans l'étude de phase III EXCLAIM-2.³²

KRAS G12C

Le *KRAS* appartient à un membre de la famille RAS et ses mutations sont des drivers génétiques de plusieurs types de cancer, en particulier le cancer colorectal, l'adénocarcinome canalaire pancréatique, et le CPNPC. Les mutations *KRAS G12* (89%) prédominent dans les cancers humains, suivies des mutations *G13* (9%) et *Q61* (1%).³³

On retrouve une mutation *KRAS* dans environ un tiers des adénocarcinomes pulmonaires. Parmi les CPNPC *KRAS* muté, 42% impliquent la mutation *G12C*, présente dans 10 à 15% des CPNPC, principalement des adénocarcinomes.³⁴

La protéine *KRAS* est une GTPase qui bascule entre les conformations actives liées à la GTP (guanosine triphosphate) et inactives liées à GDP (guanosine diphosphate). L'activation

des récepteurs tyrosine kinases sur la membrane plasmique, tels que la famille des EGFR, initie l'activation de KRAS et les voies effectrices multiples en aval.

Les mutations KRAS, historiquement résistantes aux traitements ciblés,³⁵ peut faire l'objet maintenant de traitements de précision. Ces nouvelles molécules agissent en formant sélectivement une liaison covalente avec la cystéine 12 dans la poche de la protéine KRAS-G12C bloquant ainsi KRAS dans son état inactif pour arrêter la prolifération cellulaire.³⁶

En 2021 paraît l'étude de phase II Codebreak100,³⁷ visant les patients atteints de CPNPC KRAS G12C muté prétraités. Les 126 patients inclus ont reçu du sotorasib: l'ORR était de 37,1% avec une PFS médiane de 6,8 mois et une DoR de 11,1 mois. Après quatre décennies d'efforts scientifiques pour cibler KRAS, le sotorasib est devenu la première option spécifique à cette population de patients. Les effets secondaires liés au traitement de tout grade sont survenus chez 69,8% des patients (diarrhée, nausée, fatigue, perturbations des tests hépatiques, arthralgies) et ont conduit à l'arrêt du traitement chez 7,1% d'entre eux.

De manière similaire, les données d'un essai clinique de phase I/II en cours, KRYSTAL-I, incluant 79 patients précédemment traités pour un CPNPC KRAS G12C muté de stade avancé et mis sous adagrasib (un autre inhibiteur de KRAS G12C), ont montré un ORR de 45% et un DCR de 96%.³⁸

CONCLUSION

Petit à petit, nos connaissances des voies de signalisation oncogéniques s'élargissent avec la découverte et l'étude de ces nouvelles altérations exploitables. Le développement de traitements ciblés s'impose ainsi progressivement comme approche thérapeutique de premier ordre pour ces CPNPC porteurs d'altérations de mauvais pronostic.

Comme pour les TKI déjà bien connus, l'un des défis majeurs à surmonter sera la résistance à ces nouveaux médicaments pouvant se manifester durant leur administration. En outre, un nombre limité de patients bénéficie de telles molécules, d'où l'importance de l'identification de biomarqueurs prédictifs de réponse à ces nouvelles substances.

Un autre enjeu, d'aspect plus pratique, demeure crucial: l'accessibilité à ces médicaments. Bien que la plupart soient

approuvés par la Food and Drug Administration, l'European Medicine Agency (EMA) ou Swissmedic, plusieurs pays sont très loin de pouvoir faire de l'oncologie de précision une réalité – rencontrant des limitations des tests génétiques jusqu'au traitement. En Suisse, un certain délai s'impose souvent à travers l'analyse partiellement spécialisée de Swissmedic et les étapes négociatrices de remboursement par l'OFSP, au détriment des patients. En outre, au cours de ces délais trop longs et fréquents précédant l'inscription sur la liste des spécialités, les patients font l'objet d'iniquités de traitements patentés en lien à la diversité des caisses d'assurance maladie – inégalités d'accessibilité aux soins allant à l'encontre stricte de l'esprit de la LAMal (loi fédérale du 18 mars 1994 sur l'assurance maladie).

Conflits d'intérêts: Solange Peters est consultante pour AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Beigene, Biocartis, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Clovis, Daiichi Sankyo, Debiopharm, eCancer, Eli Lilly, Elsevier, Fishawack, Foundation Medicine, Illumina, Imedex, IQVIA, Incyte, Janssen, Medscape, Merck Sharp and Dohme, Merck Serono, Merrimack, Novartis, Oncology Education, Pharma Mar, Phosplatin Therapeutics, PER, Pfizer, PRIME, Regeneron, RMEI, Roche/Genentech, RTP, Sanofi, Seattle Genetics, Takeda. Tous les honoraires vont à son institution. Tu Nguyen-Ngoc a travaillé comme consultant indépendant et/ou participé à des comités consultatifs et donné des conférences pour AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, F. Hoffmann-La Roche, Merck, Sharp and Dohme, Novartis et Pharma Mar, de qui il a reçu des honoraires. Hasna Bouchaab a travaillé comme consultant indépendant et/ou participé à des comités consultatifs et donné des conférences pour AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, F. Hoffmann-La Roche, Janssen, Merck, Sharp and Dohme, Novartis, Sanofi et Takeda. Tous les honoraires vont à son institution. Karim Abdelhamid a donné des conférences pour Bristol-Myers Squibb, de qui il a reçu des honoraires. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La biologie moléculaire fait désormais partie intégrante de l'analyse de la pathologie tumorale
- Les inhibiteurs de tyrosine kinase, anticorps bispécifiques et conjugués anticorps-médicament constituent une nouvelle approche thérapeutique pour le cancer du poumon non à petites cellules. Face à une complexité croissante, dans la pratique quotidienne, de prescription des thérapies ciblées, la référence à un centre spécialisé est souvent requise aujourd'hui pour une décision thérapeutique optimale
- Si certains mécanismes de résistances à ces traitements commencent à être identifiés, d'autres demeurent encore méconnus

1 Zhong L, Li Y, Xiong L, et al. Small Molecules in Targeted Cancer Therapy: Advances, Challenges, and Future Perspectives. *Signal Transduct Target Ther* 2021;6:201. DOI: 10.1038/s41392-021-00572-w.

2 Lin JJ, Shaw AT. Resisting Resistance: Targeted Therapies in Lung Cancer. *Trends Cancer* 2016;2:350-64. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.05.010.

3 Zhao J, Xia Y. Targeting HER2 Alterations in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Comprehensive Review. *JCO Precis Oncol* 2020;4:411-25. DOI: 10.1200/PO.19.00333.

4 Riudavets M, Sullivan I, Abdayem P, Planchard D. Targeting HER2 in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): A Glimpse of Hope? An Updated Review on Therapeutic Strategies in NSCLC Harboring HER2 Alterations. *ESMO Open* 2021;6:100260. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100260.

5 Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients with HER2-Mutant Lung Cancers: Results from a Phase II Basket Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2532-7. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.9777.

6 Passaro A, Peters S. Targeting

HER2-Mutant NSCLC – The Light Is On. *N Engl J Med* 2022;386:286-9. DOI: 10.1056/NEJMe2119442.

7 Li BT, Ross DS, Aisner DL, et al. HER2 Amplification and HER2 Mutation Are Distinct Molecular Targets in Lung Cancers. *J Thorac Oncol* 2016;11:414-9. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.10.025.

8 Peters S, Stahel R, Bubendorf L, et al. Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients with Previously Treated HER2-Overexpressing Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Efficacy, Safety, and Biomarkers. *Clin Cancer Res* 2019;25:64-72. DOI: 10.1158/1078-0432.

CCR-18-1590.

9 *Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2022;386:241-51. DOI: 10.1056/NEJ-Moa2112431.

10 Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 -. Identifier NCT04686305. Phase Ib Study of the Safety of T-DXd and Durvalumab with Chemotherapy in Advanced or Metastatic HER2+ Non-Squamous NSCLC (DL03). 2020 Dec 28. (Consulté le 18 février 2022). Disponible sur : www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04686305

- 11 Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 -. Identifier NCT05048797. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan as the First Treatment Option for Unresectable, Locally Advanced/Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with HER2 Mutations. 2021 Sep 17. (Consulté le 18 février 2022). Disponible sur : www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05048797
- 12 Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, Vande Woude GF. Met, Metastasis, Motility and More. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:915-25. DOI: 10.1038/nrm1261.
- 13 Drusbosky LM, Dawar R, Rodriguez E, Ikpeazu CV. Therapeutic Strategies in METex14 Skipping Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *J Hematol Oncol* 2021;14:129. DOI: 10.1186/s13045-021-01138-7.
- 14 *Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med* 2020;383:931-43. DOI: 10.1056/NEJMoa2004407.
- 15 *Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:944-57. DOI: 10.1056/NEJMoa2002787.
- 16 Patel J, Le X, Veillon R, et al. Intracranial Activity of Tepotinib in Patients (pts) with MET Exon 14 (METex14) Skipping NSCLC Enrolled in VISION. *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl):9084. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9084.
- 17 Maneenil K, Xue Z, Liu M, et al. Sarcomatoid Carcinoma of the Lung: The Mayo Clinic Experience in 127 Patients. *Clin Lung Cancer* 2018;19:e323-33. DOI: 10.1016/j.clcc.2017.12.008.
- 18 Lu S, Fang J, Li X, et al. Phase II Study of Savolitinib in Patients (pts) with Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma (PSC) and Other Types of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring MET Exon 14 Skipping Mutations (METex14+). *J Clin Oncol* 2020; 38(15 Suppl):9519. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9519.
- 19 Turke AB, Zejnullahu K, Wu YL, et al. Preexistence and Clonal Selection of MET Amplification in EGFR Mutant NSCLC. *Cancer Cell* 2010;17:77-88. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.11.022.
- 20 Oxnard GR, Yang JCH, Yu H, et al. TATTON: A Multi-Arm, Phase Ib Trial of Osimertinib Combined with Selumetinib, Savolitinib, or Durvalumab in EGFR-Mutant Lung Cancer. *Ann Oncol* 2020;31:507-16. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.01.013.
- 21 Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 -. Identifier NCT03778229. Osimertinib Plus Savolitinib in EGFR+/MET+ NSCLC Following Prior Osimertinib (SAVANNAH). 2018 Dec 19. (Consulté le 18 février 2022). Disponible sur : www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03778229
- 22 Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 -. Identifier NCT03944772. Phase 2 Platform Study in Patients with Advanced Non-Small Lung Cancer Who Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). 2019 May 10. (Consulté le 18 février 2022). Disponible sur : www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03944772
- 23 Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 -. Identifier NCT03940703. A Study of Tepotinib Plus Osimertinib in Osimertinib Relapsed MET Amplified NSCLC (INSIGHT 2); 2019 May 7. (Consulté le 18 février 2022). Disponible sur : www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03940703
- 24 Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 -. Identifier NCT04816214. Study Evaluating Efficacy and Safety of Capmatinib in Combination with Osimertinib in Adult Subjects with Non-Small Cell Lung Cancers as Second Line Therapy (GEOMETRY-E). 2021 Mar 25. (Consulté le 18 février 2022).
- Disponible sur : www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04816214
- 25 Midha A, Dearnden S, McCormak R. EGFR Mutation Incidence in Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenoarcinom Histology: A Systematic Review and Global Map by Ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Rest* 2015;5:2892-911.
- 26 Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, et al. The Prevalence of EGFR Mutation in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncotarget* 2016;7:78985-93. DOI: 10.18632/oncotarget.12587.
- 27 Vyse S, Huang PH. Targeting EGFR Exon 20 Insertion Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Signal Transduct Target Ther* 2019;4:5.
- 28 Yun J, Lee SH, Kim SY, et al. Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET Bispecific Antibody, in Diverse Models of EGFR Exon 20 Insertion-Driven NSCLC. *Cancer Discov* 2020;10:1194-209. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0116.
- 29 *Park K, Haura EB, Leighl NB, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results from the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol* 2021;39:3391-402. DOI: 10.1200/JCO.21.00662.
- 30 Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 -. Identifier NCT04538664. A Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared with Carboplatin-Pemetrexed, in Participants with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Characterized by Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Exon 20 Insertions (PAPILLON). 2020 Sep 4. (Consulté le 18 février 2022). Disponible sur : www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04538664
- 31 *Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, et al. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients with EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-Label Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7:e214761. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.4761.
- 32 Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 -. Identifier NCT04129502. TAK-788 as First-Line Treatment versus Platinum-Based Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with EGFR Exon 20 Insertion Mutations. 2019 Oct 16. (Consulté le 18 février 2022). Disponible sur : www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04129502
- 33 Karachaliou N, Mayo C, Costa C, et al. KRAS Mutations in Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2013;14:205-14. DOI: 10.1016/j.clcc.2012.09.007.
- 34 Pakkala S, Ramalingam SS. Personalized Therapy for Lung Cancer: Striking a Moving Target. *JCI Insight* 2018;3:e120858. DOI: 10.1172/jci.insight.120858.
- 35 Xie M, Xu X, Fan Y. KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: An Emerging Promisingly Treatable Subgroup. *Front Oncol* 2021;11:672612. DOI: 10.3389/fonc.2021.672612.
- 36 Liu J, Kang R, Tang D. The KRAS-G12C Inhibitor: Activity and Resistance. *Cancer Gene Therapy* 2021; epub ahead of print.
- 37 *Skoulidis F, Li BT, Dy GK, et al. Sotorasib for Lung Cancers with KRAS p.G12C Mutation. *N Engl J Med* 2021;384:2371-81. DOI: 10.1056/NEJMoa2103695.
- 38 Jänne PA, Rybkin II, Spira AI, et al. KRYSTAL-1: Activity and Safety of Adagrasib (MRTX849) in Advanced/Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring KRAS G12C Mutation. 2020 EORTC-NCI-AACR Symposium. Abstract LBA3. Presented October 25, 2020.

* à lire