

Le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon: un défi de taille

NSCLC ALK positif avancé avec métastases cérébrales

Au stade avancé, le NSCLC ALK positif est souvent associé à des métastases cérébrales. Grâce à des inhibiteurs spécifiques de l'ALK, on dispose de nouvelles possibilités de traitement susceptibles de contribuer à un meilleur pronostic.

Le cancer du poumon non à petites cellules (non-small cell lung cancer, NSCLC) représente 75% de l'ensemble des cancers bronchiques. Les processus tumorigènes sont souvent provoqués par des kinases déterminantes pour la maladie. Dans un sous-groupe de patients NSCLC (env. 5%), il y a un réarrangement du gène de la lymphokine anaplasique (ALK), ce qui entraîne une activation constitutive de la kinase et, finalement, le développement de tumeurs (1-3). Les patients atteints d'un NSCLC avancé présentent souvent des métastases dans le système nerveux central. Étant donné que les métastases cérébrales sont liées à de nombreuses complications telles que des altérations neurocognitives, psychologiques et physiologiques, ainsi qu'à des maladies associées graves et à une diminution de l'espérance de vie, la prévention et le contrôle de ces métastases sont devenus un objectif thérapeutique important (4).

Les inhibiteurs de l'ALK en tant que nouvelles options thérapeutiques

Ces dernières années, on a assisté au développement de nouveaux inhibiteurs de l'ALK efficaces dont la caractéristique est de bloquer la voie de signalisation de l'ALK par des mécanismes compétitifs avec l'ATP (5). Actuellement, ce sont les trois inhibiteurs de l'ALK crizotinib, alectinib et ceritinib, qui livrent les résultats les plus prometteurs pour le traitement des patients atteints d'un NSCLC ALK positif et qui montrent de plus une réponse en cas de métastases cérébrales (6-8). Le crizotinib est le premier et, à ce jour, le seul inhibiteur de l'ALK autorisé en Suisse pour le traitement de patients atteints d'un NSCLC ALK positif localement avancé ou métastatique prétraité.

Crizotinib

Des données issues de 888 patients NSCLC ALK positif traités par crizotinib ont été exa-

minées dans le cadre d'une analyse rétrospective de grande envergure, récemment publiée, portant sur les études d'homologation PROFILE 1005 (phase II) et 1007 (phase III: crizotinib versus docetaxel ou pemetrexed/platine chez des patients prétraités). À ce jour, cette analyse est l'étude la plus vaste jamais réalisée sur l'efficacité d'un TKI en cas de métastases cérébrales chez des patients NSCLC ALK positif. Chez les patients avec des métastases cérébrales asymptomatiques non traitées, le crizotinib a entraîné un taux de contrôle de la maladie (disease control rate, DCR) de 56% au niveau intracrânien comparable au DCR systémique qui est de 63%. Dans ce groupe de patients, le délai médian d'apparition d'une progression intracrânienne (time to progression, TTP) était de 7 mois. Chez les patients avec des métastases cérébrales prétraitées, sous crizotinib le DCR intracrânien était de 62%, le DCR systémique de 65% et le TTP intracrânien de 13,2 mois. 20% des patients ne présentant pas de métastases cérébrales en début d'étude ont développé des métastases cérébrales (6).

Alectinib et ceritinib

Dans le cadre d'une étude de phase I/II avec alectinib chez des patients résistants ou intolérants au crizotinib, 55% d'entre eux (24 patients sur 44) ont présenté une réponse objective. La réponse des patients présentant des métastases cérébrales en début d'étude était comparable (52%, n = 11 sur 21) (7). Le ceritinib s'est lui aussi montré efficace chez des patients NSCLC ALK positif – indépendamment du fait qu'ils aient ou non été préalablement traités par des inhibiteurs de l'ALK (9, 10). Par ailleurs, dans une étude de phase I incluant 14 patients, le ceritinib a entraîné un taux de réponse de 50% (7 patients), trois patients ayant une stabilisation de la maladie au niveau cérébral (8).

Conclusion

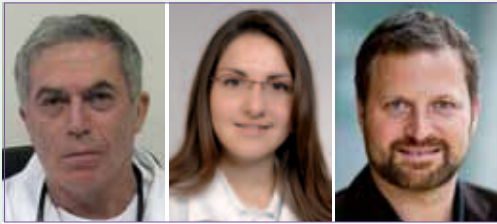
Les métastases cérébrales sont fréquentes et représentent un problème clinique en cas de NSCLC. Une analyse rétrospective de grande envergure a montré que le crizotinib a non seulement une efficacité systémique, mais également intracrânienne.

Outre l'inhibiteur ALK crizotinib déjà autorisé, d'autres substances sont en phase de développement clinique. Celles dont le développement est le plus avancé sont l'alectinib et le ceritinib qui se sont également révélés efficaces après échec du traitement par crizotinib (5).

Références:

1. Soda M et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448(7153):561-6
2. Rikova K et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007;131(6):1190-1203
3. Camidge DR, Doebele RC. Treating ALK-positive lung cancer-early successes and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9(5):268-77
4. Guerin A et al. Brain Metastases in Patients with ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Symptoms, Treatment Patterns and Economic Burden. *J Med Econ* 2015:1-30
5. Awad MM, Shaw AT. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: crizotinib and beyond. *Clin Adv Hematol Oncol* 2014;12(7):429-39
6. Costa DB et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin. Oncol* 2015. Published Ahead of Print on January 26, 2015 as 10.1200/JCO.2014.59.0539
7. Gadgeel SM et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1119-28
8. Shaw A et al. Ceritinib (LDK378) for treatment of patients with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases (BM) in the ASCEND-1 trial. Society for Neuro-Oncology's (SNO) Annual Meeting 2014, Abstract BM-32
9. Shaw A et al. Evaluation of Ceritinib-treated Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase Rearranged (ALK+) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Brain Metastases in the ASCEND-1 Study. European Society of Medical Oncology (ESMO) Conference 2014, Poster 1293P
10. Shaw A et al. Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014;370(13):1189-97

L'information professionnelle relative au crizotinib se trouve en page 45



Interview du Prof. Lucio Crinò, Pérouse, de la Dr Alessandra Curioni-Fontecedro, Zurich, et du Dr Maximilian Hochmair, Vienne

Le point de vue des experts

? Qu'est-ce qui est important concernant les métastases cérébrales en cas de NSCLC ALK positif?

Prof. Crinò: Au cours de la maladie, 40 à 50% des patients atteints de NSCLC ALK positif développent des métastases cérébrales. Des métastases cérébrales correctement traitées ne semblent pas avoir d'impact négatif sur la survie globale.

? Quelles méthodes thérapeutiques utilisez-vous chez ces patients?

Prof. Crinò: Chez les patients symptomatiques, nous testons généralement une radiothérapie associée à un inhibiteur de l'ALK, le plus souvent du crizotinib. Chez les patients asymptomatiques, nous commençons le traitement par un inhibiteur de l'ALK. Dans ce cas, nous n'aurons recours à la radiothérapie que si nous n'obtenons pas un contrôle suffisant de la maladie avec l'inhibiteur de l'ALK.

? Quels sont les principaux résultats?

Prof. Crinò: Dans le cadre de cette étude, nous avons analysé l'évolution de la maladie de 888 patients ayant été traités par crizotinib. Nous avons alors fait la distinction entre les patients avec métastases asymptomatiques ayant ou non préalablement suivi une radiothérapie. Dans un dernier groupe, qui avec 600 patients était le groupe le plus important, nous avons inclus des patients qui ne présentaient pas de métastases cérébrales en début d'étude. Bien que le crizotinib, tout comme d'autres TKI, traverse plutôt mal la barrière hémato-encéphalique, nous avons pu obtenir, tous groupes confondus, un taux de réponse de 20 à 25%. Ce résultat pourrait s'expliquer par l'altération de la barrière hématoencéphalique du fait de la tumeur ou par une plus grande perméabilité de la barrière induite par d'autres traitements. Nous avons dans certains cas même pu observer une réponse crânienne complète. J'ai un patient qui après deux années de traitement par crizotinib présente une réponse crânienne et systémique complète, et ce sans aucune radiothérapie.

? Quelle est l'influence de ces données sur la prise en charge de cette population de patients?

Dr Curioni-Fontecedro: Cette étude nous livre un grand nombre d'informations sur la manière de procéder avec des patients NSCLC ALK positif. Notamment chez les patients présentant des métastases cérébrales, on est jusqu'à présent parti du principe que le crizotinib n'était pas une

option en raison de sa capacité relativement faible à traverser la barrière hémato-encéphalique. Mais les données montrent toutefois que ces patients répondent parfaitement à un tel traitement, ce qui correspond également à ma propre expérience clinique. En se basant sur ces données, il est désormais clair que le traitement peut également être poursuivi après la progression, et ce en particulier chez les patients asymptomatiques.

En Suisse, nous avons la possibilité de procéder à un examen de routine du statut ALK de patients avec un adénocarcinome. En se fondant sur ces nouvelles données, nous pouvons désormais traiter ces patients avec du crizotinib et exercer une influence positive sur l'évolution de la maladie.

Dr Hochmair: L'analyse du professeur Crinò a fourni des informations très précieuses pour la pratique quotidienne. Elle a confirmé que le crizotinib avait également une efficacité intracérébrale. Ainsi, en présence de métastases cérébrales au début de la maladie, on peut renoncer à une radiothérapie ce qui a une influence très positive sur la qualité de vie des patients. Par ailleurs, nous avons vu que chez des patients sélectionnés le crizotinib pouvait être associé à la radiothérapie.

? Quels sont les principaux effets indésirables du crizotinib?

Prof. Crinò: La tolérance du crizotinib est étonnamment bonne, et ce aussi par rapport à d'autres TKI. Certains patients font état d'une qualité de vie normale. Sur le plan clinique, la toxicité hépatique est un effet indésirable important. Elle est toutefois très rare, mais peut entraîner l'arrêt du traitement. De plus, des nausées, diarrhées ou œdèmes périphériques peuvent apparaître. Le profil des effets indésirables est le même chez les patients avec métastases cérébrales que chez ceux sans métastases cérébrales. Les éventuelles différences sont liées à la tumeur et n'ont que très peu de rapport avec le crizotinib.

? Comment gérez-vous les effets indésirables?

Dr Curioni-Fontecedro: Les troubles visuels qui surviennent fréquemment ne peuvent pas être traités. Les effets indésirables cliniquement importants tels que les nausées et les diarrhées, peuvent être bien contrôlés par des médicaments. En cas d'élévation des paramètres hépatiques au cours du traitement, nous suspendons temporairement le traitement par crizotinib et le reprenons ensuite à une dose plus faible qui sera augmentée lentement.

Dr Hochmair: Grâce à son mécanisme d'action sélectif, le crizotinib est une substance qui est très bien tolérée et qui répond à tous les critères d'un traitement ciblé en situation palliative. Habituellement, les troubles visuels apparaissent peu après le début du traitement. Si le patient en a été informé avant le début du traitement, ces troubles visuels ne représentent pas un handicap important dans la vie de tous les jours. L'élévation des paramètres hépatiques peut être bien maîtrisée par de courtes pauses thérapeutiques ou une réduction de la dose. Normalement les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent être traités efficacement avec un traitement symptomatique approprié.

? Comment procédez-vous en cas de radiothérapie, après une opération et en cas de progression de la maladie?

Dr Curioni-Fontecedro: Lors du traitement des métastases cérébrales, il est important de ne pas négliger les composantes systémiques de la maladie, car l'interruption du traitement par inhibiteurs de l'ALK est associée à un risque de flambée systémique de la maladie. C'est la raison pour laquelle nous poursuivons le traitement par crizotinib pendant une radiothérapie. Jusqu'à présent, nous n'avons pas observé de toxicités importantes en procédant de la sorte. Une intervention chirurgicale est suivie d'une radiothérapie, le traitement par crizotinib étant alors également poursuivi dans ce cas.

En présence d'une lente progression asymptomatique, nous poursuivons le traitement par crizotinib conformément aux données issues de la littérature.

Dr Hochmair: Actuellement, la radiochirurgie par Gammaknife est le traitement standard, et la radiothérapie de l'ensemble du cerveau («whole brain radiotherapy») est réalisée le moins souvent possible. Jusqu'à présent nous avons suspendu le traitement par crizotinib pendant la radiothérapie. En accord avec les experts, nous allons désormais poursuivre le traitement par crizotinib dans cette situation, et ce bien qu'il n'y ait pas encore de données cliniques relatives à cette approche.

MENTIONS LÉGALES

Compte rendu: Sonia Fröhlich de Moura

Rédaction: Dr Heidrun Ding

Avec le soutien de Pfizer SA, Zurich

© Aerzteverlag medinfo AG, Erlenbach