

Canadian Oncology Today

Volume 1, numéro 1

L'évolution des inhibiteurs de PARP dans le cancer de la prostate

Michael P. Kolinsky, M.D., FRCPC

Les inhibiteurs de KRAS dans le cancer du poumon : stratégies actuelles et approches futures

Kenneth G. Samala, M.D.

Quincy S-C Chu, M.D., FRCPC

Le cancer colorectal d'âge précoce : une perspective canadienne

Michael J. Raphael, M.D., FRCPC

Révolutionner l'imagerie du sein : le rôle de l'intelligence artificielle pour différencier précisément les lésions bénignes des lésions malignes

Vivianne Freitas, M.D., MSc.

Renata Pinto, M.D., MSc.

Revue du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) porteur de mutations de l'EGFR en 2024

Florence Levesque, M.D.

Sophie Richard, M.D.

Nicolas Marcoux, M.D.

mars 2024

Comité de rédaction



Normand Blais, M.D., FRCP

Cofondateur du Groupe d'étude en oncologie du Québec (GÉOQ)

Directeur du Programme d'oncologie thoracique, du Centre intégré de cancérologie du CHUM



Christine Brezden-Masley, M.D., PhD, FRCP

Oncologue médicale et directrice médicale du Programme de lutte contre le cancer du *Sinai Health System*

Directrice du *Marvelle Koffler Breast Centre* au *Sinai Health*

Fondatrice du *COMET Clinical Trials Consortium*



Sharlene Gill, M.D., MPH, MBA, FACP, FRCP(C)

Professeure de médecine à l'Université de la Colombie-Britannique

Présidente du Comité de site sur les maladies gastro-intestinales du Groupe canadien des essais sur le cancer (CCTG)

Présidente du Comité consultatif médical sur le cancer de la Colombie-Britannique

Présidente de l'Association canadienne des oncologues médicaux



Sébastien J. Hotte, M.D., MSc (HRM), FRCP

Oncologue médical au *Juravinski Cancer Centre* à Hamilton

Professeur associé, chef clinique et universitaire, division de l'oncologie médicale, département d'oncologie de l'Université McMaster

Président du Comité de site sur les maladies G-U du Groupe canadien des essais sur le cancer (CCTG)

Table des matières

L'évolution des inhibiteurs de PARP dans le cancer de la prostate	5
Michael P. Kolinsky, M.D., FRCPC	
Les inhibiteurs de KRAS dans le cancer du poumon : stratégies actuelles et approches futures	13
Kenneth G. Samala, M.D. Quincy S-C Chu, M.D., FRCPC	
Le cancer colorectal d'âge précoce : une perspective canadienne	23
Michael J. Raphael, M.D., FRCPC	
Révolutionner l'imagerie du sein : le rôle de l'intelligence artificielle pour différencier précisément les lésions bénignes des lésions malignes	33
Vivianne Freitas, M.D., MSc. Renata Pinto, M.D., MSc.	
Revue du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) porteur de mutations de l'EGFR en 2024	39
Florence Levesque, M.D. Sophie Richard, M.D. Nicolas Marcoux, M.D.	

Canadian Oncology Today est publiée 3 fois par année en français et en anglais.

Pour contribuer à un numéro prochain, contactez-nous à info@catalytichealth.com.

Nos lignes directrices de soumission et nos politiques de rédaction sont disponibles sur le site Web de la revue, canadianoncologytoday.com.

Pour vous inscrire à Canadian Oncology Today et d'autres revues en libre accès publiées par Catalytic Health, veuillez visiter catalytichealth.com/cot.

Les articles de cette revue donnent droit à des crédits de DPC de la section 2 (autoapprentissage) du programme de Maintien du certificat (MDC) du Collège royal. Ils donnent droit aussi à des crédits de DPC non certifiés (autoapprentissage) vers la complétion du programme Mainpro+ du CMFC.

Pour les médecins au Québec, la lecture de revues médicales est considérée comme activité d'autoapprentissage (sous la catégorie d'activités non reconnues mais admissibles) par le CMQ et est admissible pour le calcul des heures de formation continue obligatoires du CMQ.

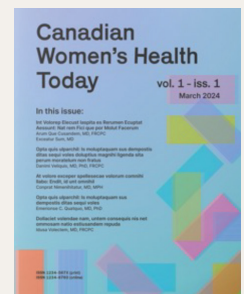
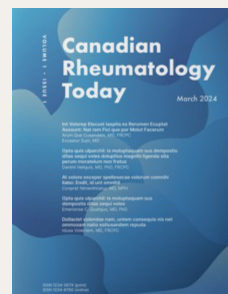
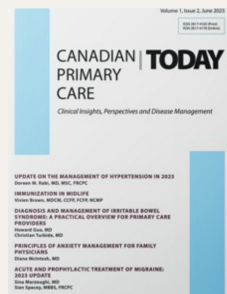
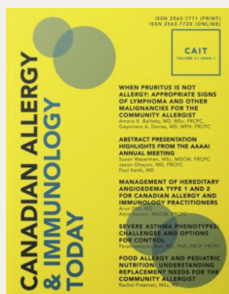
Canadian Oncology Today est une revue en libre accès, qui signifie que le contenu de la revue est disponible gratuitement à tous. Ses articles peuvent être copiés, téléchargés, imprimés ou autrement distribués sans modifications, sauf pour usages commerciaux, tant que la source soit créditée.

© 2024 Canadian Oncology Today. Autorisé sous la licence CC BY-NC-ND 4.0.

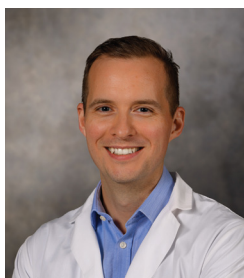


Les esprits médicaux se réunissent ici.

En tant que plus grand éditeur médical indépendant au Canada, nos revues scientifiques en libre accès et évaluées par les pairs constituent une ressource pratique pour les professionnels de la santé canadiens. Nous publions actuellement des revues spécialisées dans les domaines de l'allergie et de l'immunologie, de la dermatologie, de l'hématologie, de l'ophtalmologie, de la diabétologie et de l'endocrinologie, de la gastroentérologie, des soins primaires, de la santé des femmes, de la rhumatologie et de l'oncologie, de la pneumologie. Notre catalogue ne cesse de s'agrandir avec de nouveaux titres prévus.



À propos de l'auteur



Michael P. Kolinsky, M.D., FRCP

Le Dr Kolinsky est oncologue médical et chercheur clinique au *Cross Cancer Institute*. Il est également professeur agrégé au Département d'oncologie de l'Université de l'Alberta à Edmonton, au Canada. Ses principaux intérêts cliniques et de recherches portent sur les cancers génito-urinaires et gynécologiques.

Affiliations de l'auteur : *Cross Cancer Institute* et l'Université de l'Alberta, Edmonton, Alberta

L'évolution des inhibiteurs de PARP dans le cancer de la prostate

Michael P. Kolinsky, M.D., FRCP

Introduction

Les inhibiteurs des poly (adénosine diphosphate [ADP]—ribose) polymérases humaines (PARP) induisent la mort cellulaire dans les cancers, en exploitant la létalité synthétique, dans laquelle la combinaison de deux processus cellulaires défectueux est létale. Par contre, l'un ou l'autre des défauts n'est létal seul¹. Les inhibiteurs de PARP altèrent la voie de réparation par excision de base, qui a pour fonction de réparer les cassures simple brin de l'ADN. Ainsi, les inhibiteurs de PARP entraînent des cassures simple brin non réparées, qui se transforment en cassures de double brin au cours de la réplication cellulaire. Dans une cellule qui fonctionne normalement, ces cassures double brin n'ont que peu d'importance, car la voie de réparation par recombinaison homologue (RRH) permet de réparer ces cassures de manière efficace et précise. Toutefois, dans le contexte cellulaire d'une RRH défectueuse, classiquement par le biais d'une perte de la fonction des protéines *BRCA1* ou *BRCA2* (*BRCA1/2*), l'accumulation de ces cassures

double brin entraîne une instabilité génomique grave et, ultimement, la mort de la cellule².

Une analyse approfondie des essais cliniques de phase précoce des inhibiteurs de PARP dépasse le cadre de cette étude. Il convient toutefois de discuter des études de phase II TOPARP, qui ont été les premières publiées, et qui étudiaient un inhibiteur de la PARP dans le cancer avancé de la prostate. Les études de phase I de tous les inhibiteurs de la PARP cliniquement pertinents ont été menées dans des populations plutôt enrichies de patients présentant des mutations dans l'un des gènes *BRCA1/2*³⁻⁶. La principale nouveauté de TOPARP a été de démontrer l'efficacité de l'olaparib, un inhibiteur de la PARP, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) présentant des mutations dans un gène de la voie RRH, autres que les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. L'étude initiale TOPARP-A traitait des patients atteints de CPRCm par l'olaparib dans le cadre d'une étude de phase II à un seul bras. Les résultats de l'étude ont montré que les patients présentant des anomalies dans une gamme de gènes variés, incluant *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *FANCA*, *CHEK2*, *PALB2*, *HDAC2*,

RAD51, MLH3, ERCC3, MRE11 et NBN, avaient une réponse au traitement⁷. L'étude plus vaste de validation TOPARP-B, a porté sur 98 patients atteints de CPRCm et présentant un variant pathogène ou présumé pathogène dans au moins l'un des gènes suivants : *BRCA2, ATM, CDK12, PALB2, WRN, CHEK2, FANCA, FANCF, FANCM, ARID1A, ATRX, CHEK1, FANCG, FANCI, NBN ou RAD50*. Des réponses au traitement par olaparib ont été observées chez 43 des 98 patients inscrits à l'étude. Les taux de réponse rapportés dans l'analyse des sous-groupes selon le gène étaient de 83,3 % pour *BRCA1/2*; 36,8 % pour *ATM*; 25,0 % pour *CDK12*; 57,1 % pour *PALB2*; et de 20,0 % pour les autres. La survie sans progression radiologique (SSPr) médiane dans la population en intention de traiter (ITT) était de 5,5 mois, bien qu'elle ait varié selon le sous-groupe génétique, comme suit : 8,3 mois pour *BRCA1/2*; 5,8 mois pour *ATM*; 2,9 mois pour *CDK12*; 5,3 mois pour *PALB2*; et 2,8 mois pour les autres². Ces résultats suggèrent un bénéfice des inhibiteurs de PARP dans une population de patients plus large, au-delà de seulement les patients qui présentent des altérations de *BRCA1/2*. Les essais TOPARP ont de plus eu un impact significatif sur la conception des essais ultérieurs avec des inhibiteurs de la PARP dans le cancer avancé de la prostate.

Essais sur les inhibiteurs de la PARP en monothérapie :

Deux essais de phase III publiés avaient pour but d'évaluer les inhibiteurs de PARP, l'olaparib et le rucaparib, chez des patients atteints de CPRCm.

L'essai clinique PROfound a comparé l'olaparib au choix du chercheur, soit l'acétate d'abiraterone et la prednisone (AAP), ou l'enzalutamide, chez des patients atteints de CPRCm qui avaient déjà été traités par AAP ou enzalutamide. Une chimiothérapie antérieure à base de taxane était autorisée. Les patients participant à cet essai devaient présenter des altérations admissibles dans au moins un gène d'un panel de 15 gènes, y compris *BRCA1, BRCA2, ATM, BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D* et *RAD54L*, analysées par un séquençage de nouvelle génération (SNG) de la tumeur, réalisé en présélection. Les patients présentant des mutations des gènes *BRCA1, BRCA2* ou *ATM* ont été affectés à la cohorte A, et ceux présentant des altérations de l'un des 12 autres gènes

ont été affectés à la cohorte B. Le paramètre d'évaluation principal de cette étude était la survie sans progression radiologique (SSPr) par imagerie dans la cohorte A, et les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient la SSPr pour la population globale, les taux de réponse et la survie globale (SG). Il est important de noter que cet essai a autorisé un changement (*crossover*) de groupe pour permettre aux patients dont la maladie avait progressé dans le groupe témoin de passer à l'olaparib. L'essai PROfound a atteint son objectif principal en démontrant une amélioration de la SSPr par imagerie dans la cohorte A, avec une médiane de 7,4 mois pour l'olaparib contre 3,6 mois pour le groupe témoin (rapport des risques instantanés [RRI], 0,34; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,25 à 0,47; $p < 0,001$)⁸. Une amélioration significative de la SG a également été démontrée dans la population de la cohorte A, avec une SG médiane de 19,1 mois pour l'olaparib contre 14,7 mois pour le contrôle (RRI, 0,69; IC à 95 % : 0,50 à 0,97; $p = 0,02$)⁹, malgré le fait que 67 % des patients du bras de contrôle de la cohorte A aient changé de groupe afin de recevoir l'olaparib. Les résultats de la cohorte B étaient plus modestes, avec une tendance à l'amélioration de la SSPr par imagerie et de la SG, avec une SSPr médiane de 4,8 mois pour l'olaparib contre 3,3 mois pour le contrôle (RRI 0,88, valeur p non rapportée), et une SG médiane de 14,1 mois pour l'olaparib contre 11,5 mois pour le contrôle (RRI, 0,96; IC à 95 % : 0,63 à 1,49, valeur p non rapportée). Une analyse exploratoire gène par gène de l'essai PROfound a été publiée et, bien que limitée par un petit nombre de patients présentant des altérations dans de nombreux gènes d'intérêt, il est clair que le plus grand bénéfice de l'olaparib a été observé chez les patients présentant des altérations du gène *BRCA2*, avec un bénéfice modeste, voire inexistant, chez les patients présentant des mutations du gène *ATM*. L'essai PROfound a conduit à l'approbation de l'olaparib par Santé Canada pour les patients atteints de CPRCm présentant des mutations des gènes *BRCA1, BRCA2* et *ATM*, sur la base des résultats de la cohorte A. La FDA a approuvé l'olaparib pour une population plus large, sur la base des résultats des cohortes A et B, à l'exception des patients présentant des mutations du gène *PPP2R2A*, qui n'ont pas tiré de bénéfice du traitement par olaparib.

L'essai clinique TRITON3¹⁰ a étudié le rucaparib par rapport à un groupe témoin

dont la thérapie était au choix du chercheur et qui a été conçu de manière similaire à l'essai PROfound à bien des égards. Les deux essais ont étudié l'utilisation d'un inhibiteur de PARP en monothérapie par rapport à un groupe témoin de thérapies standards, dans une population de patients atteints de CPRCm ayant déjà été traité. Dans les deux essais, les patients ont fait l'objet d'un dépistage des biomarqueurs des mutations dans les gènes de réparation de l'ADN à la présélection. Le paramètre d'évaluation principal dans les deux études était la SSPr par imagerie. Il y avait cependant des différences importantes entre les 2 études. Dans l'essai TRITON3, les mutations génétiques qualificatrices étaient limitées aux gènes *BRCA1*, *BRCA2* et *ATM*; les patients admissibles étaient ceux qui avaient déjà reçu une ligne de traitement ciblant la voie de signalisation des récepteurs des androgènes (ARAT) et aucune chimiothérapie antérieure à base de taxane pour le CPRCm. Les options dans le bras de contrôle étaient l'AAP et l'enzalutamide, comme dans l'essai PROfound, mais incluaient également le docétaxel. Ce dernier point est important à souligner, car l'une des principales critiques de l'essai PROfound a été le choix d'un traitement relativement inefficace comme bras de contrôle¹¹. En effet, dans l'essai TRITON3, 56 % des patients du bras de contrôle ont été sélectionnés pour recevoir le docétaxel. Dans la population globale, le rucaparib a démontré une SSPr par imagerie supérieure avec une médiane de 10,2 mois pour le rucaparib contre 6,4 mois pour le contrôle (RRI, 0,61; IC à 95 % : 0,47 à 0,80, $p < 0,001$). Des résultats similaires ont été observés dans le sous-groupe *BRCA*, avec une SSPr médiane respective de 10,2 mois pour le rucaparib contre 6,4 mois pour le contrôle (RRI, 0,50; IC à 95 % : 0,36 à 0,69, $p < 0,001$). Tout comme dans l'essai PROfound, il a été observé que les patients porteurs de mutations *ATM* tiraient moins de bénéfices que les patients porteurs de mutations *BRCA*, avec une médiane de SSPr par imagerie de 8,1 mois avec mutations *BRCA* contre 6,8 mois avec mutations *ATM* (RRI, 0,95; IC à 95 % : 0,59 à 1,52). Il est important de noter que le bénéfice du rucaparib était constant lors de la comparaison avec le docétaxel ou avec l'ARAT. L'analyse intermédiaire de la SG a montré une tendance à l'amélioration, avec une SG médiane de 23,6 mois pour le rucaparib contre 20,9 mois pour le contrôle (RRI, 0,94; IC à 95 % : 0,72 à 1,23), dans la population globale. Le rucaparib avait déjà reçu une approbation accélérée de la FDA

pour le traitement des patients atteints d'un CPRCm porteur d'un variant pathogène *BRCA*, sur la base de l'étude de phase II TRITON2. L'étude TRITON3 vient étayer cette approbation. Au moment de publier cet article, le rucaparib n'a pas reçu d'approbation de Santé Canada pour cette indication.

Études sur les associations d'inhibiteurs de PARP et d'ARAT :

Un certain nombre d'essais ont évalué les inhibiteurs de PARP en association avec un ARAT en première ligne de traitement, plutôt qu'à la progression (de façon séquentielle), après un ARAT en 1^{re} intention. Contrairement aux essais portant sur un seul agent, ces essais ont examiné les inhibiteurs de PARP dans une population plus large de « *all comers* », avec une stratification selon les biomarqueurs plutôt qu'une sélection. Cette approche est soutenue par des données précliniques suggérant que le traitement par un ARAT peut induire un état de déficience de la recombinaison homologue (RH), ce qui sensibilise les cancers sans défauts génomiques de RRH aux inhibiteurs de PARP^{12,13}. Cette hypothèse a également été soutenue par l'étude de phase II 08, dans laquelle des patients atteints de CPRCm n'ayant jamais reçu d'ARAT ont été traités par AAP en association avec soit un placebo, soit l'olaparib¹⁴. La population de l'étude n'a pas fait l'objet d'une présélection selon les biomarqueurs. En revanche, la tumeur et la lignée germinale ont fait l'objet d'un SNG et le statut du biomarqueur (présence ou absence de mutation pathogène d'un gène de la voie RRH) a été utilisé dans le cadre d'une analyse exploratoire. L'étude a démontré que le traitement expérimental améliorait la SSPr, avec une médiane de 13,8 mois pour le groupe expérimental contre 8,2 mois pour le groupe témoin (RRI 0,65; IC à 95 % : 0,44 à 0,97, $p = 0,034$), avec un bénéfice constant, quel que soit le statut du biomarqueur de la RRH.

Suite aux résultats de l'étude 08, trois essais de phase III ont été publiés. Ils ont tous utilisé une stratégie thérapeutique similaire, mais avec des plans de conception d'étude légèrement différents.

PROpel, qui est essentiellement l'extension de phase III de l'étude 08, a évalué l'association de l'AAP avec soit un placebo, soit l'olaparib. Les médicaments ont été administrés aux doses standards pour une utilisation en monothérapie chez des patients atteints de CPRCm sans exposition préalable à un ARAT ou au docétaxel

pour le CPRCm¹⁵. Bien que l'utilisation d'un ARAT autre que l'AAP ait été autorisée dans des stades plus précoces de la maladie, seul un patient du groupe expérimental a reçu un ARAT antérieur. Cette population doit donc être considérée comme n'ayant jamais été exposée à un ARAT. Le critère d'évaluation principal de l'essai était la SSPr évaluée par le chercheur dans la population en intention de traiter. Le statut des biomarqueurs a été déterminé après l'inclusion (c'est-à-dire qu'il n'a pas été utilisé comme facteur de stratification prospective). Il a été déterminé à l'aide de SNG du tissu tumoral, de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) et du sang total. Les patients ont été classés en fonction de leur statut mutationnel *BRCA*, ainsi que de leur statut mutationnel RRH, sur la base d'un panel de 14 gènes. Parmi les 399 patients répartis aléatoirement, la SSPr a été significativement améliorée, avec une médiane de 24,8 mois pour le groupe expérimental contre 16,6 mois pour le groupe de contrôle (RRI, 0,66; IC à 95 % : 0,54 à 0,81, $p < 0,001$). Ce résultat était cohérent dans tous les sous-groupes, bien qu'un bénéfice plus important ait été observé dans le sous-groupe avec RRH muté (SSPr médiane non atteinte dans le groupe expérimental contre 13,9 mois dans le groupe témoin; RRI, 0,50; IC à 95 % : 0,34 à 0,73) par rapport au sous-groupe RRH non muté (SSPr médiane de 24,1 mois dans le groupe expérimental contre 19,0 mois dans le groupe témoin; RRI, 0,76; IC à 95 % : 0,60 à 0,97). L'analyse finale actualisée de la SG a démontré une tendance à un bénéfice, avec une SG médiane de 42,1 mois pour le groupe expérimental contre 34,7 mois pour le groupe témoin. Bien qu'il s'agisse d'une différence numérique importante, elle n'a pas atteint la signification statistique¹⁶. Il est important de noter que cette étude a été menée lorsque l'accès au standard de soins que sont les inhibiteurs de PARP était limité et que seulement 1 % des patients de chaque groupe ont reçu subséquemment un inhibiteur de PARP.

TALAPRO-2 est un essai de phase III qui a évalué l'association de l'enzalutamide à 160 mg par jour avec soit le placebo, soit le talazoparib à 0,5 mg par jour (alors que la dose standard de talazoparib en monothérapie est de 1 mg par jour) chez des patients atteints de CPRCm sans traitement antérieur pour leur cancer métastatique, bien que des traitements antérieurs par docétaxel, abiratéronne ou orteronel aient été autorisés dans le cadre du CPSCm. Contrairement à l'essai PROpel, le statut des biomarqueurs a été

défini prospectivement au cours du processus de sélection de l'essai et a été utilisé comme facteur de stratification. Les patients ont subi une analyse du tissu tumoral et de l'ADNtc afin de classer leur statut mutationnel RRH sur la base d'un panel de 12 gènes. Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était la SSPr déterminée par un examen central indépendant avec insu (ECII). Cette étude a randomisé 805 patients, dont seulement 50 avaient déjà été traités par un ARAT. Les résultats de l'étude TALAPRO-2 étaient cohérents avec ceux de l'essai PROpel, avec une amélioration significative de la SSPr dans la population en ITT, avec une SSPr médiane non atteinte pour le bras expérimental contre 21,9 mois pour le bras contrôle (RRI, 0,63; IC à 95 % : 0,51 à 0,78, $p < 0,0001$). Comme dans l'essai PROpel, un bénéfice a été observé indépendamment du statut des biomarqueurs. Le bénéfice le plus important étant observé dans le sous-groupe *BRCA* muté (RRI, 0,23; IC à 95 % : 0,10 à 0,53, $p = 0,0002$), suivi par le sous-groupe *BRCA* non muté RRH muté (RRI, 0,66; IC à 95 % : 0,39 à 1,12, $p = 0,12$), les sous-groupes RRH non muté ou inconnu montrant le bénéfice le plus faible (RRI 0,70; IC à 95 % : 0,54 à 0,89, $p = 0,0039$). Les données de SG sont encore immatures.

L'essai MAGNITUDE a étudié l'AAP à la posologie standard en association avec soit un placebo, soit 200 mg de niraparib par jour (la dose standard de niraparib en monothérapie est de 300 mg, ou de 200 mg chez les patients < 77 kg ou dont la numération plaquettaire initiale est < 150 000/uL). Cet essai comportait des éléments de conception de l'étude distincts de ceux des autres essais d'association. Tout comme dans l'essai TALAPRO-2, les patients ont fait l'objet d'une analyse prospective des biomarqueurs avant la randomisation, en utilisant le tissu tumoral, l'ADNtc et le sang total pour déterminer le statut des altérations d'un gène RRH, bien que dans cet essai, un panel de 9 gènes ait été utilisé. Contrairement aux autres essais, les patients ont été répartis et analysés dans deux cohortes distinctes. La cohorte RRH+ incluait des patients ayant au moins 1 altération pathogène dans au moins un gène impliqué dans la voie RRH, et la cohorte RRH- incluait les patients ne présentant pas de variant pathogène. Un autre aspect unique de cet essai était qu'un traitement par AAP pour le CPRCm était autorisé jusqu'à 4 mois avant la randomisation, pour permettre l'attente des résultats du test des biomarqueurs RRH : 23 % des patients de l'essai ont reçu de

l'AAP. Le paramètre d'évaluation principal de l'étude pour les 2 cohortes était la SSPr évaluée par un ECII. Dans la cohorte RRH+ qui incluait 212 patients répartis aléatoirement, la SSPr a été significativement améliorée, avec une médiane de 16,6 mois pour le groupe expérimental contre 10,9 mois pour le groupe de contrôle (RRI, 0,53; IC à 95 % : 0,36 à 0,79). Toutefois, l'analyse des sous-groupes a révélé que ce résultat était principalement dû aux patients présentant des mutations *BRCA* (RRI, 0,55; IC à 95 % : 0,38 à 0,81), et que les patients présentant d'autres mutations RRH non *BRCA* ne présentaient qu'un bénéfice minime, voire nul (RRI, 0,99; IC à 95 % : 0,68 à 1,45). Les résultats des critères d'évaluation secondaires ont tous favorisé le bras expérimental. Dans la cohorte RRH-, une analyse de futilité a été réalisée après la randomisation de 233 patients. Cette analyse a utilisé à la fois le délai à la progression de l'antigène prostatique spécifique (APS) et la SSPr comme critères d'évaluation individuels. De plus, ces deux mesures ont aussi été utilisées ensemble comme paramètre composite. La futilité a été déclarée pour cette cohorte, le paramètre composite d'évaluation ne montrant aucun bénéfice du niraparib (RRI, 1,09; IC à 95 % : 0,75 à 1,57, $p = 0,66$).

Les raisons pour lesquelles l'essai MAGNITUDE n'a pas réussi à démontrer un bénéfice en termes de SSPr avec l'ajout de niraparib à l'AAP chez les patients sans altération du gène *BRCA* ne sont pas connues, mais peuvent inclure les éléments suivants : - Le médicament lui-même, ce qui semble peu probable étant donné que le niraparib a démontré une efficacité comparable à celle d'autres inhibiteurs de PARP en monothérapie dans le cancer de la prostate et le cancer de l'ovaire. - La dose réduite de niraparib, là encore peu probable étant donné que la dose initiale de 200 mg a été utilisée dans des essais sur le cancer de l'ovaire chez des patientes ayant un poids initial < 77 kg ou une numération plaquettaire < 150 000 uL et que cette dose a montré une efficacité similaire à la dose de 300 mg^{17,18}; ou - La conception différente de l'essai lui-même. En revanche, les résultats cohérents obtenus dans les essais PROpel et TALAPRO-2 ne laissent que peu de doutes quant aux avantages de ces thérapies dans les différents sous-groupes de patients. La controverse associée à ces essais porte plutôt sur la question, à savoir si le bénéfice observé dans la population de patients non *BRCA* peut se traduire par un bénéfice clinique

significatif. À l'heure actuelle, cette question reste théorique, car l'olaparib et le niraparib n'ont été approuvés par Santé Canada que pour une utilisation en association dans le traitement de première intention des patients atteints d'un CPRCm porteur de mutations pathogènes des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*.

Approche aux patients :

La plupart des provinces et territoires canadiens ont désormais accès aux analyses génétiques germinales ou de la tumeur par SNG pour les gènes *BRCA1*, *BRCA2* et *ATM* minimalement, et beaucoup utilisent des panels de gènes plus larges. Je pense que, lorsqu'ils sont disponibles, tous les patients atteints d'un CPRCm devraient subir un test de SNG, ainsi que ceux qui présentent des états pathologiques antérieurs susceptibles d'évoluer vers un CPRCm, tels que le cancer de la prostate métastatique sensible à la castration (CPSCm) et le CPRC non métastatique (CPRCnm).

Une distinction essentielle est de savoir si les patients ont déjà été traités par un ARAT à un stade antérieur de la maladie. Bien qu'un traitement antérieur par ARAT ait été autorisé dans les essais d'association, la grande majorité des patients participant à ces essais n'avaient jamais reçu d'ARAT. Les résultats de ces essais ne doivent donc être appliqués qu'à cette population.

Patients n'ayant jamais reçu d'ARAT :

Prenons tout d'abord le cas d'un patient atteint de CPRCm porteur d'un variant pathogène ou présumé pathogène (également appelé niveau I ou niveau II) de *BRCA1* ou *BRCA2* identifié par un SNG tumoral ou germlinal et qui n'a pas encore reçu d'ARAT. Les options de première ligne pour ce patient atteint de CPRCm sont un ARAT en monothérapie, l'association ARAT/inhibiteur de PARP, ou le docétaxel. La première considération est que les patients présentant des altérations du gène *BRCA* ont de moins bons résultats sous traitement par ARAT que les patients présentant un gène *BRCA* non muté. Ceci a été démontré de manière concluante dans les études PROpel et TALAPRO-2 dans lesquelles la SSPr était significativement plus courte pour les patients avec une RRH+ par rapport aux patients RRH- traités dans les bras de contrôle de ces essais. Les essais sur les associations thérapeutiques démontrent de manière probante une amélioration de l'efficacité des associations thérapeutiques,

mesurée par la SSPr, ainsi que par un certain nombre d'autres critères d'évaluation secondaires, notamment le taux de réponse, le délai avant le prochain traitement et la SSP2. Certains auteurs se demandent cependant si ce bénéfice peut justifier l'exposition des patients au coût et à la toxicité considérablement accrus associés aux inhibiteurs de PARP¹⁹. Les inhibiteurs de PARP sont liés, par exemple, à une toxicité accrue, en particulier une toxicité hématologique et des nausées. Ces effets indésirables sont généralement gérables par un traitement de soutien, des interruptions de traitement et/ou une réduction de la dose, comme le montrent les taux d'interruption du traitement qui n'ont que légèrement augmenté dans les essais d'association. Il est rassurant de constater que le traitement d'agents combinés n'a pas eu d'impact négatif sur la qualité de vie des patients, comme l'ont montré les essais PROpel et MAGNITUDE. Il ne fait aucun doute que le coût financier d'une thérapie combinée est nettement plus élevé que celui d'une monothérapie séquentielle. L'AAP est désormais disponible sous forme de médicament générique, ce qui réduit considérablement son coût. Le coût de l'olaparib pour un cycle de 28 jours est de 7 380 \$ CA²⁰, avec une durée médiane d'exposition à l'olaparib de 17,5 mois dans l'essai PROpel et de 7,4 mois dans l'essai PROfound. De plus, aucun des essais menés jusqu'à présent n'a démontré de bénéfice en termes de SG. Et comme très peu de patients ont reçu des inhibiteurs de PARP après la progression (environ 2 % dans les essais PROpel et TALAPRO-2, et dans l'essai MAGNITUDE, 1 % dans le groupe expérimental et 20 % dans le groupe témoin). Même un avantage de survie ne permettrait pas de répondre à la question de la supériorité d'une thérapie d'association par rapport à des monothérapies séquentielles. D'autre part, le fait de retarder la progression constitue un objectif important pour les cliniciens et les patients, et l'ampleur des bénéfices observés dans ces essais sont cliniquement significatifs. C'est pourquoi, à mon avis, la thérapie d'association comprenant un ARAT et un inhibiteur de PARP devrait être envisagée pour tous les patients admissibles en première ligne du CPRCm, si aucun ARAT n'a été reçu auparavant dans les états pathologiques antérieurs. Une discussion nuancée sur les risques et les avantages doit avoir lieu afin de faciliter un processus de prise

de décision partagée entre le patient et le clinicien. Les monothérapies séquentielles avec un ARAT suivi d'un inhibiteur de PARP restent une stratégie thérapeutique raisonnable pour les patients qui ne sont pas disposés à se soumettre à la surveillance supplémentaire requise par ces thérapies combinées, pour ceux qui souhaitent une réduction du nombre de comprimés ou des effets secondaires, ou dans les situations où le coût financier est un facteur limitant.

Il n'existe pas de données comparant l'efficacité des associations d'un ARAT et d'un inhibiteur de PARP à celle du docétaxel, en première intention pour les patients atteints de CPRCm. Toutefois, l'essai TRITON3 a montré que le rucaparib était supérieur au docétaxel dans une cohorte de patients présentant des mutations *BRCA* ou *ATM* après une progression sous ARAT. Par conséquent, je pense qu'il est raisonnable d'extrapoler que la thérapie d'association est probablement préférable au docétaxel dans le cas de patients n'ayant jamais reçu d'ARAT. Dans certains contextes cliniques, le docétaxel peut demeurer une option thérapeutique, par exemple chez les patients dont le taux d'APS est très bas par rapport à l'étendue de la maladie métastatique. Dans ces cas, les thérapies par ARAT ont tendance à avoir une efficacité limitée.

Patients ayant déjà reçu un ARAT :

Lorsque les patients atteints de CPRCm ont déjà été exposés à un ARAT, une monothérapie par inhibiteur de PARP devrait être envisagée, d'autant plus qu'il s'agit de la population étudiée dans les essais cliniques PROfound et TRITON3. Les deux essais ont principalement étudié des patients présentant des variants pathogènes des gènes *BRCA1*, *BRCA2* ou *ATM*; et à l'heure actuelle, seul l'olaparib est approuvé par Santé Canada pour cette indication, alors que le rucaparib ne l'est pas.

À mon avis, le choix du moment pour utiliser l'olaparib dépend de la mutation génétique présente, des autres thérapies disponibles et des facteurs liés au patient, y compris ses préférences. Pour les patients présentant des altérations du gène *BRCA*, j'utilise de préférence l'olaparib en me basant sur les essais PROfound et TRITON3 qui ont démontré un bénéfice par rapport à un ARAT en 2^e ligne, et sur l'essai TRITON3 qui a démontré

un bénéfice par rapport au docétaxel. Bien qu'il n'y ait pas de comparaison directe, le taux de réponse objective de 44 % et le taux de réponse PSA50 de 62 % qui ont été observés dans l'essai PROfound⁸ chez les patients *BRCA* muté se comparent favorablement aux résultats qui ont été démontrés dans les essais d'homologation du radium 223²¹, du cabazitaxel²² et du Lu-177-PSMA-617²³. De plus, la plupart des patients apprécient une thérapie orale pour sa commodité par rapport aux thérapies intraveineuses.

Mon approche pour les patients présentant des mutations *ATM* suit une logique similaire à celle décrite ci-dessus, mais compte tenu de l'efficacité très modeste démontrée dans l'essai PROfound pour ce sous-groupe, avec un taux de réponse objective de 10 % et un taux de réponse PSA50 de 13 %⁸, et des résultats similaires observés dans l'essai TRITON3, je recommande généralement d'autres agents, tels que la chimiothérapie (une taxane), avant de recourir à l'olaparib. J'envisage cependant d'utiliser l'olaparib chez les patients qui ne sont pas aptes à recevoir une chimiothérapie cytotoxique ou qui choisissent de l'éviter ou de la retarder, à condition qu'ils soient asymptomatiques ou peu symptomatiques et que le fardeau de la maladie soit relativement faible, de sorte qu'en cas de progression de la maladie, celle-ci ne risque pas d'entraîner une détérioration clinique significative.

Conclusions

L'introduction des inhibiteurs de PARP dans la prise en charge du cancer de la prostate avancé a constitué une innovation importante et qui présente des avantages pour les patients. Avec de nombreux essais actifs et en cours, il s'agit d'un domaine qui évolue rapidement et nous pouvons nous attendre à de nouveaux changements dans les approches thérapeutiques. Comme pour d'autres agents thérapeutiques, nous pourrions assister à l'introduction des inhibiteurs de PARP dans des états pathologiques plus précoces, tels que le cancer de la prostate métastatique sensible à la castration. Lors de la prise de décisions thérapeutiques en collaboration avec les patients, comme toujours, il est important de trouver un équilibre entre l'efficacité de ces traitements, leurs effets secondaires et leur coût financier.

Auteur correspondant

D^r Michael P. Kolinsky

Courriel : Michael.Kolinsky@albertahealthservices.ca

Divulgations des liens financiers

Frais d'honoraires et de consultation :

AstraZeneca, Astellas, Bayer, BMS, Eisai, EMD Serono, Ipsen, Janssen et Merck.

Références

1. Iglehart JD, Silver DP. Synthetic lethality--a new direction in cancer-drug development. *N Engl J Med*. 2009;361(2):189-191. doi:10.1056/NEJMe0903044
2. Mateo J, Lord CJ, Serra V, Tutt A, Balmaña J, Castroviejo-Bermejo M, et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Ann Oncol*. 2019;30(9):1437-1447. doi:10.1093/annonc/mdz192
3. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from *BRCA* mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009;361(2):123-134. doi:10.1056/NEJMoa0900212
4. Michie CO, Sandhu SK, Schelman WR, Molife LR, Wilding G, Omlin AG, et al. Final results of the phase I trial of niraparib (MK4827), a poly(ADP)ribose polymerase (PARP) inhibitor incorporating proof of concept biomarker studies and expansion cohorts involving *BRCA*1/2 mutation carriers, sporadic ovarian, and castration resistant prostate cancer (CRPC). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15_suppl):2513-2513. doi:10.1200/jco.2013.31.15_suppl.2513
5. Kristeleit R, Shapiro GI, Burris HA, Oza AM, LoRusso P, Patel MR, et al. A phase I-II study of the oral PARP inhibitor rucaparib in patients with germline *BRCA*1/2-mutated ovarian carcinoma or other solid tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23(15):4095-4106. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-16-2796
6. de Bono J, Ramanathan RK, Mina L, Chugh R, Glaspy J, Rafii S, et al. Phase I, dose-escalation, two-part trial of the PARP inhibitor talazoparib in patients with advanced germline *BRCA*1/2 mutations and selected sporadic cancers. *Cancer Discov*. 2017;7(6):620-629. doi:10.1158/2159-8290.Cd-16-1250
7. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1697-1708. doi:10.1056/NEJMoa1506859
8. de Bono JS, Matsubara N, Penel N, Mehra N, Kolinsky MP, Bompas E, et al. Exploratory gene-by-gene analysis of olaparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): PROfound. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(6_suppl):126-126. doi:10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.126

9. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2345-2357. doi:10.1056/NEJMoa2022485
10. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, Ostler P, McDermott R, Gingerich JR, et al. Rucaparib or physician's choice in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(8):719-732. doi:10.1056/NEJMoa2214676
11. Kwon DH, Booth CM, Prasad V. Untangling the PROfound trial for advanced prostate cancer: is there really a role for olaparib? *Eur Urol*. 2021;79(6):710-712. doi:10.1016/j.eururo.2021.02.041
12. Li L, Karanika S, Yang G, Wang J, Park S, Broom BM, et al. Androgen receptor inhibitor-induced "BRCAness" and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer. *Sci Signal*. 2017;10(480). doi:10.1126/scisignal.aam7479
13. Asim M, Tarish F, Zecchini HI, Sanjiv K, Gelali E, Massie CE, et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun*. 2017;8(1):374. doi:10.1038/s41467-017-00393-y
14. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):975-986. doi:10.1016/s1470-2045(18)30365-6
15. Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, Mototsugu O, Shore N, Loredi E, et al. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evid*. 2022;1(9). doi:DOI: 10.1056/EVIDoa2200043
16. Saad F, Clarke NW, Oya M, Shore N, Procopio G, Guedes JD, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(10):1094-1108. doi:10.1016/s1470-2045(23)00382-0
17. Mirza RM, Gonzalez AM, Graybill W, O'Malley DM, Gaba L, Yap OWS, et al. Evaluation of an individualized starting-dose of niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):6050-6050. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6050
18. Li N, Zhu J, Yin R, Wang J, Pan L, Kong B, et al. Treatment with niraparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2023;9(9):1230-1237. doi:10.1001/jamaoncol.2023.2283
19. Madan RA, Karzai F, VanderWeele DJ, Cheng HH, de Bono JS. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor combinations in first-line metastatic castration-resistant prostate cancer: increasing toxicity with unclear benefits. *J Clin Oncol*. 2023;41(36):5501-5504. doi:10.1200/jco.23.01502
20. Pan Canadian Oncology Drug Review. pCODR Expert Review Committee (pERC) FINAL RECOMMENDATION. 2021. [updated April 21 2021; cited 2024 January 6]. Disponible au : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10223OlaparibmCRPC_fnRec_REDACT_EC21Apr2021_final.pdf.
21. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa1213755
22. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-1154. doi:10.1016/s0140-6736(10)61389-x
23. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(12):1091-1103. doi:10.1056/NEJMoa2107322

À propos des auteurs



Kenneth G. Samala, M.D.

Dr Kenneth Samala poursuit un fellowship en oncologie thoracique au *Cross Cancer Institute*, à Edmonton, en Alberta. Il a obtenu son diplôme de médecine, son internat en médecine interne, sa maîtrise et sa formation en oncologie médicale à l'Université des Philippines et à l'Hôpital général des Philippines. Il a publié et reçu des distinctions (dont le *Philippine College of Physicians' Young Investigator Award*) pour ses travaux de recherche et il travaille actuellement sur un projet de profilage des patients atteints de cancer du poumon présentant des mutations du gène *KRAS* et sur leurs résultats aux traitements.

Affiliations : Division de l'oncologie médicale, Département d'oncologie de l'Université de l'Alberta et Services de santé Alberta (AHS), à Edmonton, Alberta.



Quincy S-C Chu, M.D., FRCPC

Le Dr Chu est un oncologue médical au *Cross Cancer Institute* depuis avril 2005, avec une formation en oncologie médicale au Canada, puis un stage post doctoral de recherche clinique et de phase I sur les nouveaux médicaments anticancéreux à l'*Institute for Drug Development* de San Antonio, au Texas. Au cours de cette période, le Dr Chu a participé à l'étude d'un grand nombre de nouveaux agents anticancéreux et a reçu une formation supplémentaire sur la conception d'essais novateurs et la pharmacologie clinique. Il est actuellement professeur associé au Département d'oncologie de l'Université de l'Alberta. Il poursuit ses recherches cliniques et translationnelles sur le développement de nouveaux médicaments, y compris des agents ciblés et des agents immuno-oncologiques, dans le domaine de l'oncologie thoracique. Le Dr Chu est coresponsable et responsable de l'unité de phase I et de l'unité de recherche thoracique, respectivement, au *Cross Cancer Institute*.

Affiliations : Division de l'oncologie médicale, Département d'oncologie de l'Université de l'Alberta et Services de santé Alberta (AHS), à Edmonton, Alberta.

Les inhibiteurs de KRAS dans le cancer du poumon : stratégies actuelles et approches futures

Kenneth G. Samala, M.D.
Quincy S-C Chu, M.D., FRCPC

Introduction

Les protéines RAS (homologue de l'oncogène viral du sarcome du rat) ont été parmi les premières protéines qui régulent la croissance, la différenciation et la survie des cellules à être identifiées^{1,2}. Les travaux précurseurs de Harvey et Kirsten dans les années 1960 ont ouvert la voie à la découverte de ces protéines codées par des oncogènes rétroviraux d'abord observés dans les virus du sarcome de rat^{3,4}. Parmi les différentes protéines RAS découvertes à ce jour, l'isoforme *KRAS* (homologue de l'oncogène viral du sarcome du rat de Kirsten) est la plus fréquemment mutée dans les cancers humains, apparaissant dans 75 à 80 % des cancers, suivie par le RAS du neuroblastome (*NRAS*), apparaissant dans 12 %, et le RAS de Harvey (*HRAS*), apparaissant dans 3 % des cancers RAS^{1,5,6}. Le *KRAS*, le récepteur de facteur de croissance épidermique (*EGFR*) ainsi que la kinase du lymphome anaplasique (*ALK*), sont les oncoprotéines les plus couramment identifiées avec des mutations connues dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), et ont fait l'objet de nombreuses études au fil des ans^{7,8}. Malgré des succès significatifs à cibler les mutations de *EGFR* et de *ALK* dans le CPNPC, des progrès restent à faire dans le développement de thérapies pour les mutations de *KRAS*⁹.

Des variations géographiques ont été observées chez les patients atteints de CPNPC porteurs de mutations *KRAS*. L'incidence la plus élevée a été observée dans l'hémisphère Ouest, en particulier en Europe et en Amérique du Nord (prévalence de 20 à 25 % chez les Caucasiens) et une prévalence plus faible a été observée dans les régions d'Asie de l'Est et en Inde, avec une fourchette de 10 à 15 %^{5,6,10,11}. Les mutations *KRAS* sont fréquemment détectées dans les adénocarcinomes pulmonaires (32 %) et sont rarement identifiées dans les carcinomes

épidermoïdes^{5,12,13}. Les cancers du poumon avec mutation *KRAS* sont plus fréquents chez les fumeurs¹⁴⁻¹⁷, et chez ceux qui présentent une forte expression de PD-L1 (protéine de mort cellulaire programmée ligand 1)¹⁸, ce qui entraîne une invasion immunitaire accrue, dont on suppose qu'elle est due à une exposition chronique à des particules de matière provenant du tabagisme^{19,20}. L'utilisation de l'immunothérapie dans le cancer du poumon avec mutation *KRAS* reste incertaine, car les comutations telles que *STK11* et *KEAP1* peuvent diminuer le bénéfice de l'immunothérapie, en particulier chez les patients atteints de CPNPC présentant la mutation *KRAS*^{21,22}. Il est donc essentiel de développer des médicaments spécifiques à la protéine *KRAS* mutée pour améliorer les résultats thérapeutiques de cette population de patients. Il existe plusieurs variants de *KRAS*, la plupart des points de mutation se situant dans les exons 2 et 3 et représentant des points chauds aux codons G12, G13 et Q61^{5,23,24}. Le sous-type *KRAS* G12C est le plus fréquent (41 à 43 % des patients atteints de CPNPC), ce qui en fait une cible raisonnable pour le développement de médicaments^{25,26}. De plus, les patients atteints de CPNPC avec la mutation G12C ont généralement un pronostic plus défavorable et présentent habituellement une maladie métastatique au moment du diagnostic par rapport aux autres sous-types de mutations *KRAS* ou aux patients avec un *KRAS* sans mutation^{13,27}.

Il existe actuellement deux petites molécules inhibitrices approuvées par la FDA pour les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules présentant des mutations du gène *KRAS* G12C, à savoir le sotorasib^{27,28} et l'adagrasib²⁹. Quelques molécules qui ciblent le gène *KRAS* G12C, en plus d'autres mutations du gène *KRAS*, sont également en phase de développement clinique précoce ou intermédiaire. Dans cette revue, nous nous concentrerons sur les inhibiteurs de *KRAS* G12C.

Les mutations *KRAS* dans le cancer du poumon

Les protéines RAS fonctionnent comme des interrupteurs moléculaires finement régulés dans la membrane cellulaire qui passent d'un état actif lorsque liées au GTP (guanosine triphosphate), à un état inactif lorsque liées au GDP (guanosine diphosphate). Deux protéines régulatrices régissent le processus de commutation entre l'état actif et l'état inactif : **1)** le facteur d'échange de nucléotides guanyliques (GEF), qui aide la GTP à se lier à RAS, conduisant à son activation, tandis que **2)** la protéine activatrice de la GTPase (GAP) conduit à l'hydrolyse de la GTP en GDP, provoquant l'inactivation de RAS. Les mutations du gène *KRAS* empêchent l'hydrolyse du GTP en GDP; le gène *KRAS* reste donc actif, ce qui entraîne l'activation non régulée de plusieurs voies intracellulaires en aval, notamment la voie RAF-MEK-ERK, la voie PI3K-AKT-mTOR et le facteur de dissociation des nucléotides guanyliques de Ral (RALGDS), qui sont responsables de la prolifération, de la différenciation, de la migration et de la survie des cellules^{30,31}.

Outre leurs effets sur les voies de signalisation en aval, il a également été établi que les mutations *KRAS* jouent un rôle dans la modulation du système immunitaire par leur interaction avec le micro-environnement tumoral, ce qui peut influencer la progression de la tumeur et la réponse antitumorale^{2,32}.

Stratégies pour l'inhibition de *KRAS* G12C

La FDA a approuvé deux agents ciblés pour le CPNPC avec mutation de *KRAS* G12C, à savoir le sotorasib et l'adagrasib, tandis que Santé Canada n'a approuvé que le sotorasib. Ces deux agents sont des inhibiteurs allostériques covalents de la G12C du *KRAS*, qui empêche la libération de GDP et la liaison ultérieure du GTP, bloquant la protéine *KRAS* dans un état inactif, en subissant un changement de conformation impliquant le domaine Switch II.

Le sotorasib est le premier inhibiteur de *KRAS* G12C à faire l'objet d'un essai clinique. L'essai de phase 2 CodeBreak 100 a démontré un bénéfice clinique du sotorasib chez les patients ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur. Les résultats ont montré un taux de réponse objective (TRO) de 37,1 %, une survie sans progression (SSP) médiane de 6,8 mois, une durée de réponse

médiane (DDR) de 11,1 mois et une survie globale (SG) médiane de 12,5 mois²⁷. Le bénéfice clinique a été confirmé par l'étude de phase 3 suivante, CodeBreak 200, qui a comparé l'inhibiteur de *KRAS* G12C au docétaxel chez des patients atteints de CPNPC qui avaient progressé après une chimiothérapie à base de platine et un traitement par inhibiteur de point de contrôle. La SSP médiane et le TRO étaient supérieurs, avec une SSP pour le sotorasib de 5,6 mois comparativement à 4,5 mois pour le docétaxel. Le TRO était de 28,1 % pour le sotorasib contre 13,2 % pour le docétaxel. Il n'y a pas eu de différence de SG entre les deux groupes de traitement³³. Les patients traités par docétaxel ont rapporté des symptômes plus graves et un impact négatif plus important de la toxicité que les patients traités par sotorasib. La qualité de vie (QdV), mesurée par le questionnaire de *EuroQoL group 5-dimension* (EQ-5D), a commencé à se détériorer dans les 5 jours suivant le début du traitement par docétaxel et a continué à se détériorer au fil du temps. Avec le sotorasib, la QdV a été préservée au fil du temps³⁴.

L'adagrasib est le deuxième inhibiteur irréversible et sélectif du gène *KRAS* G12C dont l'utilisation est approuvée chez les patients atteints de CPNPC présentant cette mutation et ayant déjà été traité par chimiothérapie et immunothérapie. L'adagrasib a également démontré son efficacité clinique avec un TRO de 42,9 %, une SSP médiane de 6,5 mois, une DDR médiane de 8,5 mois et une SG médiane de 12,6 mois²⁸. L'étude de phase 3 (NCT04685135) comparant l'adagrasib et le docétaxel chez des patients atteints de CPNPC avec mutation *KRAS* G12C et ayant déjà reçu une chimiothérapie à base de platine et d'une immunothérapie, a terminé son recrutement et les résultats sont en attente.

Depuis la disponibilité de ces deux molécules, les cliniciens s'interrogent sur le choix du médicament le plus approprié pour leurs patients. Le sotorasib et l'adagrasib ont des SSP et des SG similaires comme montré précédemment. En revanche, l'adagrasib a montré un TRO numériquement plus élevé ainsi que des effets indésirables liés au médicament plus importants et, par conséquent, un taux d'arrêt du traitement plus élevé (bien qu'il faille faire preuve de prudence lors des comparaisons entre essais). Les deux molécules provoquent des effets secondaires gastro-intestinaux importants, notamment des diarrhées, des nausées ou des vomissements, et des élévations des enzymes hépatiques (**Tableau 1**)^{26,28,35}.

Événement	Tous les grades Nombre de patients (%)	Grade 3 ou plus Nombre de patients (%)
Sotorasib (N = 126)²⁸		
Diarrhée	40 (31,7)	5 (4,0)
Nausées	24 (19,0)	0
Alanine aminotransférase (ALT) augmentée	19 (15,1)	8 (6,3)
Aspartate aminotransférase (AST) augmentée	19 (15,1)	7 (5,6)
Fatigue	14 (11,1)	0
Vomissements	10 (7,9)	0
Adagrasib (N = 116)²⁹		
Diarrhée	82 (70,7)	1 (0,9)
Nausées	81 (69,8)	5 (4,3)
Fatigue	69 (59,5)	8 (6,9)
Vomissements	66 (56,9)	1 (0,9)
Anémie	41 (36,2)	17 (14,7)
Dyspnée	41 (35,3)	12 (10,3)
Alanine aminotransférase (ALT) augmentée	33 (28,4)	6 (5,2)
Aspartate aminotransférase (AST) augmentée	31 (26,7)	6 (5,2)

Tableau 1. Effets indésirables rapportés durant le traitement par sotorasib et adagrasib; avec l'aimable autorisation de Kenneth Samala, M.D. et Quincy S-C Chu, M.D.

Une étude préclinique a fait état d'une concentration élevée d'adagrasib dans le liquide céphalorachidien, ce qui est comparable à d'autres thérapies ciblées pour d'autres mutations oncogéniques qui ont une bonne activité contre les métastases cérébrales (osimertinib, alectinib, lorlatinib)³⁶⁻⁴⁰. Par ailleurs, l'utilisation de l'adagrasib a montré un TRO intracrânien (IC) et un taux de contrôle de la maladie (TCM) de 33 % et 85 % respectivement, dans l'étude de phase II KRYSTAL-1. La SSP IC était de 5,4 mois, ce qui soutient l'utilisation de l'adagrasib pour les patients atteints d'un CPNPC avec métastases cérébrales²⁹. Par contre, le sotorasib dispose de peu de données sur son activité au niveau du système nerveux central (SNC). Une analyse *a posteriori* de l'essai CodeBreak 100, incluant 16 patients avec des métastases cérébrales stables, a démontré un TCM de 88 %³⁹. Dans l'analyse du sous-groupe des patients qui présentaient des métastases cérébrales au moment de l'inscription à l'essai CodeBreak 200, les patients traités par le sotorasib ont présenté une diminution du risque de progression et une tendance à une apparition retardée de nouvelles métastases cérébrales⁴⁰.

La présence de comutations ainsi que leurs impacts potentiels sur l'efficacité ont également été étudiés. CodeBreak 100 et KRYSTAL-1 ont montré un TRO et une SSP plus élevés pour les patients présentant la mutation *STK11* seule et pour ceux atteints de *STK11* muté et/ou de *KEAP1* et de *TP53* mutés^{41,42}. CodeBreak 200 n'a révélé aucune différence de bénéfice pour les patients atteints de *STK11*, *KEAP1* et *TP53*, mais a montré un bénéfice moindre pour les patients atteints d'autres comutations³³. Plus d'études sur les biomarqueurs prédictifs sont justifiées.

Plusieurs molécules ciblant les mutations G12C du *KRAS* sont actuellement en cours de développement et à l'étude. La plupart d'entre elles ont montré une activité clinique préliminaire prometteuse et des effets secondaires tolérables; elles sont résumées dans le **Tableau 2**.

Défis dans la prise en charge du CPNPC avec *KRAS* muté

KRAS et métastases du SNC

L'incidence à vie de métastases cérébrales chez les patients atteints de CPNPC avec mutation de *KRAS* G12C est d'environ 40 %. Des options thérapeutiques efficaces pour la maladie du SNC constituent donc un important besoin non satisfait

dans cette population³⁵. Bien que des données aient démontré des activités IC préliminaires du sotorasib et de l'adagrasib chez les patients d'un CPNPC avec mutation de *KRAS* G12C^{29,39,40}, d'autres études sur des patients présentant des métastases cérébrales connues sont nécessaires.

Mécanismes de résistance

L'un des défis majeurs des thérapies ciblées est l'émergence inévitable d'une résistance acquise. Les TRO plus faibles du sotorasib et de l'adagrasib (par rapport à d'autres médicaments contre les mutations *EGFR* et *ALK*)⁴⁶⁻⁴⁸ peuvent s'expliquer par des mécanismes intrinsèques de résistance aux inhibiteurs de *KRAS* G12C, y compris une réactivation adaptative de la voie RAS-MEK^{28,29,50,51}. Il existe trois principaux mécanismes de résistance acquise, à savoir **1)** les mécanismes sur la cible^{52,53}, **2)** les mécanismes de contournement^{53,54}, et **3)** la plasticité cellulaire et la transition épithélio-mésenchymateuse (**Tableau 3**)⁵³. Des mécanismes non découverts pourraient encore exister, ce qui confirme la nécessité et l'importance d'étudier les mécanismes de résistance pour développer des stratégies de combinaison de médicaments tolérables avec des résultats supérieurs à ceux de l'inhibiteur de *KRAS* G12C seul.

Le développement d'associations avec un inhibiteur de *KRAS* G12C peut présenter des défis, comme l'association avec des PD(L)1. Li *et al.* ont rapporté que 30 à 50 % des patients atteints de CPNPC métastatique *KRAS* G12C positif en deuxième intention et au-delà, qui ont reçu de manière séquentielle ou concomitante le sotorasib à raison de 120 à 960 mg par jour et le pembrolizumab ou de l'atézolizumab, ont présenté une hépatotoxicité de grade 3, la majorité survenant après les 30 premiers jours de traitement, et qui s'est résorbée avec un traitement par corticostéroïdes⁵⁸. L'étude de phase II sur l'adagrasib (à 400 mg deux fois par jour) en association avec le pembrolizumab (à 200 mg par voie intraveineuse chaque 3 semaines) dans le traitement du CPNPC avancé n'ayant jamais reçu de traitement et positif pour la mutation *KRAS* G12C, a également rapporté que 16 % des patients présentaient une hépatotoxicité de grade 3 ou plus et que 6,7 % d'entre eux avaient besoin d'un traitement par corticostéroïdes⁵⁵. Des réductions et des interruptions de la dose ont été rapportées chez 46 % et 59 % des patients, respectivement. Des effets indésirables liés au traitement ont mené

à un arrêt de l'adagrasib, du pembrolizumab et des deux agents dans respectivement de 6 %, 11 % et 4 % des patients⁵⁶. Les résultats préliminaires de l'essai de phase I MK-1084 d'expansion de la dose à 400 mg par jour et de pembrolizumab ont fait état d'une hépatotoxicité chez près de 13 % des patients atteints de CPNPC avancé n'ayant jamais reçu de traitement et positif à la mutation *KRAS* G12C43. Une analyse rétrospective réalisée par Chour *et al.* a montré que les patients traités par PD(L)1, immédiatement suivi de sotorasib, présentaient davantage de toxicité de grade 3 ou plus (50 % contre 13 %), en particulier une hépatotoxicité (33 % contre 11 %), que ceux qui n'avaient pas été traités par ce schéma. Il n'y a pas eu d'événements fatals. La majorité des cas d'hépatotoxicité sont survenus dans les 30 jours suivant le début du sotorasib⁵⁷.

Approches futures

Les progrès réalisés ces dernières années dans le développement de médicaments contre les mutations du gène *KRAS* ont conduit à l'approbation de deux inhibiteurs sélectifs de la mutation G12C de *KRAS* et, récemment, d'autres inhibiteurs spécifiques des variants G12D, G12S et G12R ont été identifiés⁵⁸⁻⁶⁰. Bien que ces progrès soient prometteurs, les cancers porteurs d'une mutation *KRAS* présentent de nombreux autres sous-types. La mise au point d'un médicament spécifique pour chacun d'entre eux pourrait s'avérer impossible, car près de 20 % des mutations *KRAS* se produisent à une fréquence maximale de 2 %.

Un moyen de résoudre ce problème est de développer un inhibiteur sélectif pan-*KRAS* qui cible tous les variants de *KRAS* tout en épargnant voie de signalisation RAS dans les cellules normales. Actuellement, deux inhibiteurs sélectifs pan-*KRAS* sont en cours de développement préclinique. Le BI-2865 et son proche analogue, le BI-2493, ont montré une activité contre les mutations *KRAS* et le *KRAS* non muté dans les cellules et chez les animaux. Ces deux médicaments épargnent l'inhibition des protéines NRAS et HRAS⁵³.

Contrairement aux inhibiteurs actuels qui visent la molécule inactivée (« *KRAS-off* »), le ciblage du gène *KRAS* dans son état activé lié au GTP (« *KRAS-on* ») pourrait conduire à de nouvelles avancées. Par exemple, le RMC 6236 qui

se lie à la cyclophiline A qui, à son tour, se lie à RAS, entraîne une entrave stérique à la liaison et à l'activation de RAF⁶¹. Dans un avenir proche, des molécules utilisées en monothérapie qui peuvent potentiellement cibler presque toutes les mutations *KRAS* entreront dans les essais cliniques, et leur impact dans le paysage thérapeutique des cancers porteurs de mutations *KRAS* est très attendu. Un avantage significatif possible du ciblage de plusieurs mutations est la prévention de mutations secondaires sur la cible *KRAS*.

Enfin, les résultats pour les patients atteints de métastases du SNC sont médiocres. Il convient de poursuivre les recherches sur la capacité de pénétration du SNC des nouvelles thérapies ciblées et de développer de meilleures stratégies pour traiter les métastases cérébrales des patients atteints CPNPC présentant des mutations *KRAS*, afin d'améliorer encore leurs résultats.

Conclusion

Pendant de nombreuses années, les tumeurs porteuses de mutations *KRAS* ont été considérées comme impossibles à cibler. Cependant, les récents développements dans la compréhension des thérapies dirigées contre le *KRAS* et l'approbation de deux médicaments contre le *KRAS* G12C sont des pas dans la bonne direction, mais d'autres recherches sont encore nécessaires. Il est vrai que le développement du médicament idéal contre les mutations de *KRAS* présente encore de nombreux défis. Ce médicament idéal aurait de bonnes données d'efficacité (y compris la pénétration dans le SNC), un profil d'effets secondaires tolérables et une capacité à cibler simultanément plusieurs mutations de *KRAS* (réduisant ainsi le risque de résistance acquise sur la cible). Des études sont en cours pour mieux cerner les approches thérapeutiques appropriées, telles que la séquence ou les combinaisons thérapeutiques adéquates (y compris la chimiothérapie ou l'immunothérapie), afin d'améliorer les résultats pour les patients porteurs de cette mutation difficile. Dans l'ensemble, les progrès réalisés au cours de la dernière décennie sont encourageants, et un traitement hautement efficace contre le CPNPC à mutation *KRAS* pourrait être à portée de main dans les prochaines années.

Molécule (Compagnie)	Phase	Admissibilité	Thérapie antérieure G12C?	Innocuité (tous les grades) (%)	Activité clinique	Dose recommandée
JDQ443 (Novartis) ⁴³ n = 68	Ib/II	Tumeur solide de stade avancé avec KRAS G12C muté (incluant 38 patients atteints de CPNPC); un traitement standard antérieur; âgé ≥ 18 ans et SP ECOG 0 à 1	Un traitement antérieur par inhibiteur de KRAS G12C pouvait être autorisé pour les augmentations de la dose des associations et pour un sous-ensemble de groupes dans l'expansion de la dose; il n'était pas permis dans le bras en monothérapie.	Fatigue (16,2) Nausées (17,6) Diarrhée (13,2) Edème (11,8) Vomissements (11,8) Grade ≥ 3 : Neutropénie (2,9)	TRO de 41,27 % (pour les patients CPNPC évaluable); TRO 54,5 %	200 mg deux fois par jour
Divarasil (Roche) ⁴⁴ n = 59 (patients CPNPC uniquement)	I	Tumeur solide avec mutation KRAS G12C (incluant 60 patients atteints de CPNPC) ayant progressé après au moins un traitement standard disponible; âgé ≥ 18 ans et SP ECOG 0 à 1	Non permis	Nausées (76,3) Diarrhée (61) Vomissements (54,2) Grade ≥ 3 : Diarrhée (3,4) ALT augmentée (6,8) AST augmentée (5,1)	Taux de réponse de 53,4 % et SSP médiane de 13,1 mois pour les patients avec CPNPC; taux de réponse confirmée de 56,4 % et SSP médiane confirmée de 13,7 mois	400 mg une fois par jour
LY3537982 (Eli Lilly) ⁴⁵ n = 56	I	Tumeur solide de stade localement avancé, non opérable et/ou métastatique avec mutation KRAS G12C (incluant 16 patients avec CPNPC); âgé ≥ 18 ans et SP ECOG 0 à 1	Thérapie antérieure G12C permise dans les autres groupes	Diarrhée (38) Constipation (16) Fatigue (16) Œdème périphérique (13) Nausées (11) Grade ≥ 3 : Neutropénie (2)	TRO de 38 % chez les patients atteints de CPNPC avec mutation KRAS G12C n'ayant jamais reçu d'inhibiteur and TRO de 7 % chez les patients CPNPC avec une exposition antérieure à un inhibiteur de KRAS G12C	100 mg deux fois par jour
MK-1084 (Merck Sharp & Dohme) ⁴⁶ n = 24 (Bras 2 en association avec pembrolizumab chez les patients CPNPC n'ayant jamais été traité avec un PCT exprimant PD-L1 de 1 %)	I	Tumeur solide de stade localement avancé non opérable ou métastatique avec une mutation KRAS G12C et ayant reçu ≥ 1 traitement antérieur (Bras 1), ou CPNPC métastatique n'ayant jamais reçu de traitement avec un PCT exprimant le PD-L1 ≥ 1 % (Bras 2); âgé ≥ 18 ans et SP ECOG 0 à 1	Aucune information fournie	ALT augmentée (79) AST augmentée (33) Prurit (29) Diarrhée (17) Fatigue (13) Grade ≥ 3 : ALT augmentée (13) AST augmentée (8)	TRO de 19 % dans le bras 1 (incluant 4 patients CPNPC) et de 47 % dans le bras 2	800 mg une fois par jour en monothérapie et 400 mg avec le pembrolizumab

Tableau 2. Les molécules inhibitrices de KRAS G12C actuellement en études cliniques précoces; avec l'aimable autorisation de Kenneth Samala, M.D. et Quincy S-C Chu, M.D.

Abréviations : **ALT** : alanine aminotransférase, **AST** : aspartate aminotransférase, **CPNPC** : cancer du poumon non à petites cellules, **ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group, **PCT** : pourcentage de cellules tumorales, **PD-L1** : programmed death-ligand-1 (récepteur de mort cellulaire programmée ligand 1), **SSP** : survie sans progression, **TRO** : taux de réponse objective.

Mécanisme	Détails
Mécanismes sur la cible ^{52,53}	Par le biais de mutations secondaires affectant <i>KRAS</i> (par échange de nucléotide ou changement de l'activité GTPase) Exemple : - Sotorasib – G13D, R68M, A59S, A59T - Adagrasib – Q99L, Y96D, R68S0
Mécanismes de contournement ^{53,54}	Par le biais de l'activation des voies de signalisation RTK-RAS-MAPK, incluant des mutations dans <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>MEK</i> et <i>FGFR3</i> , pour n'en citer que quelques-unes
Plasticité cellulaire et la transition épithélio-mésenchymateuse ⁵³	Par une transformation histologique d'un adénocarcinome à un carcinome épidermoïde et activation de la voie PI3K

Tableau 3. Résumé des mécanismes connus de résistance acquise de KRAS; avec l'aimable autorisation de Kenneth Samala, M.D. et Quincy S-C Chu, M.D.

Abréviations : **BRAF** : *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma B* (proto-oncogène B-Raf), **FGFR** : *Fibroblast Growth Factor Receptor*; **MEK** : *Mitogen-activated Extracellular signal-regulated Kinase*, **NRAS** : RAS du neuroblastome, **RAS** : homologue de l'oncogène viral du sarcome du rat, **PI3K** : phosphoinositide 3-kinase, **RTK** : récepteur à activité tyrosine kinase.

Auteur correspondant

Dr Quincy S-C Chu

Courriel : Quincy.Chu@albertahealthservices.ca

Divulgations des liens financiers

Kenneth G Samala : Amgen, AstraZeneca, Merck, Pfizer, Roche (honoraires de conférencier – Philippines)

Quincy S-C Chu : AbbVie, Amgen, AnHeart, Astellas, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, GSK, Janssen, Merck, Novartis, Ocellaris, Pfizer, Roche, et Takeda (Comité consultatif et honoraires); AstraZeneca (financement à la recherche) < Comité de surveillance des données (Merck KgaA).

Références

- Downward J. Targeting RAS signaling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(1):11-22.
- Désage AL, Léonce C, Swalduz A, Ortiz-Cuaran S. Targeting KRAS mutant in non-small cell lung cancer: novel insights into therapeutic strategies. *Front Oncol*. 2022;12:796832. doi: 10.3389/fonc.2022.796832.
- Harvey JJ. An unidentified virus which causes the rapid production of tumors in mice. *Nature*. 1964;204:1104-1105.
- Kirsten WH, Mayer LA. Morphologic responses to a murine erythroblastosis virus. *J Natl Cancer Inst*. 1967;39(2):311-335.
- Prior IA, Hood FE, Hartley JL. The frequency of Ras mutations in cancer. *Cancer Res*. 2020;80(14):2969-2974.
- Timar J, Kashofer K. Molecular epidemiology and diagnostics of KRAS mutations in human cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39(4):1029-1038.
- Román M, Baraibar I, López I, Nadal E, Rolfo C, Vicent S, et al. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Mol Cancer* 2018;17(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0789-x>
- Antonoff MB, D'Cunha J. Non-small cell lung cancer: the era of targeted therapy. *Lung Cancer (Auckl)*. 2012;3:31-41. doi:10.2147/LCTT.S16442

9. Santos E, Martin-Zanca D, Reddy EP, Pierotti MA, Della Porta G, Barbacid M. Malignant activation of a K-ras oncogene in lung carcinoma but not in normal tissue of the same patient. *Science*. 1984;223(4637):661-664. doi:10.1126/science.6695174
10. Adderley H, Blackhall FH, Lindsay CR. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: converging small molecules and immune checkpoint inhibition. *EBio Medicine* 41. 2019;711-716.
11. El Osta BE, Behera M, Kim S, Berry LD, Sica G, Pillai RN, et al. Characteristics and outcomes of patients (pts) with metastatic KRAS mutant lung adenocarcinomas: Lung Cancer Mutation Consortium (LCMC) database. *J Clin Oncol*. 2017;35, Suppl 15. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9021
12. Ferrer I, Zugazagoitia J, Herbertz S, John W, Paz-Ares L, Schmid-Bindert G. KRAS-Mutant non-small cell lung cancer: From biology to therapy. *Lung Cancer*. 2018;124:53-64. doi:10.1016/j.lungcan.2018.07.013
13. Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP), Network Genomic Medicine (NGM), A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med*. 2013;5:209ra153. doi:10.1126/scitranslmed.3006802
14. Finn So, Addeo A, Dafni U, Thunnissen E, Bubendorf L, Madsen LB, et al. Prognostic impact of KRAS G12C mutation in patients with NSCLC: results from the European Thoracic Oncology Platform Landscape Project. *J Thorac Oncol*. 2021;16(6):990-1002.
15. Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, Van Loo P, Martincorena I, Nik-Zainal S, et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science*. 2016;354:618-622.
16. Jancik S, Drábek J, Radzioch D, Hajdúch M. Clinical relevance of KRAS in human cancers. *J Biomed Biotechnol*. 2010;150960. doi: 10.1155/2010/150960
17. Wood K, Hensing T, Malik R, Salgia R. Prognostic and predictive value in KRAS in non-small cell lung cancer: a review. *JAMA Oncol*. 2016;2(6):805-812.
18. Calles A, Liao X, Sholl LM, Rodig SJ, Freeman GJ, Butaney M, et al. Expression of PD-1 and its ligands, PD-L1 and PD-L2, in smokers and never smokers with KRAS-mutant lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(12):1726-1735.
19. Luo J, Ostrem J, Pellini B, Imbody D, Stern Y, Solanki HS, et al. Overcoming KRAS-mutant lung cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022;42:1-11. <https://doi.org/10.1200/EDBK.360354>.
20. Arbour KC, Rizvi H, Plodkowski AJ, Hellman MD, Knezevic A, Heller G, et al. Treatment outcomes and clinical characteristics of patients with KRAS-G12C-mutant non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(8):2209-2215.
21. Ricciuti B, Arbour KC, Lin JJ, Vajdi A, Vokes N, Hong L, et al. Diminished efficacy of programmed death-(ligand)1 inhibition in STK11- and KEAP1-mutant lung adenocarcinoma is affected by KRAS mutation status. *J Thorac Oncol*. 2022;17(3):399-410. doi: 10.1016/j.jtho.2021.10.013.
22. Proulx-Rocray F, Routy B, Nassabein R, Belkaid W, Tran-Thanh D, Malo J, et al. The prognostic impact of KRAS, TP53, STK11 and KEAP1 mutations and their influence on the NLR in NSCLC patients treated with immunotherapy. *Cancer Treat Res Commun*. 2023;37:100767. doi: 10.1016/j.ctarc.2023.100767.
23. Araujo LH, Souza BM, Leite LR, Parma SAF, Lopes NP, Malta FSV, et al. Molecular profile of KRAS G12C-mutant colorectal and non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 021;21(1):193. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07884-8>.
24. Drosten M, Barbacid M. Targeting KRAS mutant lung cancer: light at the end of the tunnel. *Mol Oncol*. 2022;16(5):1057-1071. doi:10.1002/1878-0261.13168
25. Tamiya Y, Matsumoto, Zenke Y, Yoh K, Ikeda T, Shibata Y, et al. Large-scale clinic-genomic profile of non-small cell lung cancer with KRAS G12C: results from LC-SCRUM-Asia study. *Lung Cancer*. 2023;176:103-111.
26. Sebastian M, Eberhardt WEE, Hoffknecht P, Metzenmacher M, Wehler T, Kokowski K, et al. KRAS G12C-mutated advanced non-small cell lung cancer: a real-world cohort from the German perspective, observational, nation-wide CRISP registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer*. 2021;154:51-61.
27. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. *N Engl J Med*. 2021 Jun 24;384(25):2371-2381. doi: 10.1056/NEJMoa2103695
28. Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med*. 2020;383:1207-1217.
29. Jänne PA, Riely GJ, Gadgeel SM, Heist RS, Ou SI, Pacheco JM, et al. Adagrasib in non-small-cell lung cancer harboring a KRASG12C mutation. *N Engl J Med*. 2022;387(2):120-131. doi: 10.1056/NEJMoa2204619
30. Vigil D, Cherfils J, Rossman KL, Der CJ. Ras superfamily GEFs and GAPs: validated and tractable targets for cancer therapy? *Nat Rev Cancer*. 2010;10(12):842-857.
31. Cherfils J, Zeghouf M. Regulation of small GTPases by GEFs, GAPs and GDIs. *Physiol Rev*. 2013;93(1):269-309.
32. Huang L, Guo Z, Wang F, Fu L. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):386. doi: 10.1038/s41392-021-00780-4
33. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, Dingemans AC, Mountzios G, Pless M, et al. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10378):733-746. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00221-0.
34. Waterhouse DM, Rothschild S, Dooms C, Mennecier B, Bozorgmehr F, Majem M, et al. Patient-reported outcomes from the CodeBreak 200 phase III trial comparing sotorasib versus docetaxel in KRAS G12C-mutated NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2023;18(4_Suppl):S37-38.
35. Sabari JK, Velcheti V, Shimizu K, Strickland MR, Heist RS, Singh M, et al. Activity of adagrasib (MRTX849) in brain metastases: preclinical models and clinical data from patients with KRASG12C-mutant non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2022;28(15):3318-3328. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0383
36. Ballard P, Yates JW, Yang Z, Kim D-W, Yang JC-H, Cantarini M, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. *Clin Cancer Res*. 2016;22:5130-40. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0399

37. Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, Sakurai Y, Kondoh O, Sakamoto H. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;74(5):1023-1028. doi: 10.1007/s00280-014-2578-6
38. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1590-1599. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30680-0
39. Ramalingam S, Skoulidis F, Govindan R, Velcheti V, Li B, Besse B, et al. P52. 03 efficacy of sotorasib in KRAS p. G12C-mutated NSCLC with stable brain metastases: a post-hoc analysis of CodeBreak 100. *J Thorac Oncol*. 2021;16(10):S1123. doi: 10.1016/j.jtho.2021.08.547
40. Dingemans A-MC, Syrigos L, Livi L, Paulus A, Kim S-W, Chen Y, et al. Intracranial efficacy of sotorasib versus docetaxel in pretreated KRAS G12C-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Practice-informing data from a global phase 3, randomized, controlled trial (RCT). *J Clin Oncol* 2023;41(17_Suppl):LBA9016.
41. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. *NEJM* 2021;384(25):2371-2381. doi: 10.1056/NEJMoa2103695.
42. Janne PA, Rybkin II, Spira A, Riey GJ, Papadopoulos KP, Sabari J et al. KRYSTAL-01: Updated safety and efficacy data with adagrasib (MRTX849) in NSCLC with KRAS G12C mutation from a Phase 1/2 study. *Eur J Cancer* 2020;138(S2):S1.
43. Cassier PA, Doores CA, Gazzah A, Felip E, Steeghs N, Stall Rohrbach K, De Braud FG, et al. KontRAsT-01 update: safety and efficacy of JDQ443 in KRAS G12C-mutated solid tumors including non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clin Oncology*. 2023;41:16_suppl, 9007
44. Sacher A, LoRusso P, Patel MR, Miller WH Jr, Garralda E, Forster M, et al. Single-agent divarasil (GDC-6036) in solid tumors with a KRAS G12C mutation. *N Engl J Med*. 2023;389(8):710-721. doi: 10.1056/NEJMoa2303810. PMID: 37611121.
45. Yonina R, Murciano-Goroff RS, Heist S, Kuboki Y, Koyama T, Ammakkanavar NR, et al. A first-in-human phase 1 study of LY3537982, a highly selective and potent KRAS G12C inhibitor in patients with KRAS G12C-mutant advanced solid tumors. *Cancer Res* 15 April 2023; 83 (8_Supplement): CT028. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2023-CT028>
46. Rojas C, Lugowska I, Jeurgens R, Sacher A, Wiendler S, Sendur MAN, et al. Safety and preliminary efficacy of the KRAS G12C Inhibitor MK-1084 in solid tumors and in combination with pembrolizumab in NSCLC. *Annals of Oncology*. 2023;34(2):S466-S4765. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.1849>
47. Soria JC, Ramalingam SS. Osimertinib in EGFR mutation-positive advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1262-1263.
48. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-838.
49. Camidge DR, Doebele RC. Treating ALK-positive lung cancer – early successes and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 9(5):268-277.
50. Ryan MB, Fece de la Cruz F, Phat S, Myers DT, Wong E, Shahzade HA, et al. Vertical pathway inhibition overcomes adaptive feedback resistance to KRAS(G12C) inhibition. *Clin Cancer Res*. 2020;26(7):1633-1643.
51. Awad MM, Liu S, Rybkin II, Arbour KC, Dilly J, Zhu VW, et al. Acquired resistance to KRASG12C inhibition in cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2382-2393.
52. Suzuki S, Yonesaka K, Teramura T, Takehara T, Kato R, Sakai H, et al. KRAS inhibitor resistance in MET-amplified KRAS G12C non-small cell lung cancer induced by RAS- and non-RAS-mediated cell signalling mechanisms. *Clin Cancer Res*. 2021;27(20):5697-5707.
53. Santarpia M, Ciappina G, Spagnolo CC, Squeri A, Passalacqua MI, Aguilar A, et al. Targeted therapies for KRAS-mutant non-small cell lung cancer: from preclinical studies to clinical development – a narrative review. *Transl Lung Cancer Res*. 2023;12(2):346-348.
54. Wang X, Allen S, Blake JF, Bowcut V, Briere DM, Calinisan A, et al. Identification of MRTX1133, a noncovalent, potent, and selective KRASG12D inhibitor. *J Med Chem*. 2022;65(4):3123-3133. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01688.
55. Li BT, Falchook GS, Durm GA, Burns TF, Skoulidis F, Ramalingam SS, et al. CodeBreak 100/101: First Report of Safety/Efficacy of Sotorasib in Combination with Pembrolizumab or Atezolizumab in Advanced KRAS p.G12C NSCLC. *J Thorac Oncol* 2022;17(9_suppl):S10.
56. et al. KRYSTAL-7: Efficacy and safety of adagrasib with pembrolizumab in patients with treatment-naïve, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring a KRASG12C mutation. Presented at: European Society for Medical Oncology Congress 2023; October 2023. Abstract LBA65
57. Chour A, Denis J, Mascaux C, Zysman M, Biggy-Game L, Swolduz A, et al. Brief Report: Severe Sotorasib-Related Hepatotoxicity and Non-Liver Adverse Events Associated With Sequential Anti-Programmed Cell Death (Ligand)1 and Sotorasib Therapy in KRASG12C-Mutant Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2023;18(10):1408-1415. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.05.013>.
58. Zhang Z, Guiley KZ, Shokat KM. Chemical acylation of an acquired serine suppresses oncogenic signalling of K-Ras(G12S). *Nat Chem Biol*. 2022;18,1177-1183.
59. Zhang Z, Morstein J, Ecker AK, Guiley KZ, Shokat KM. Chemoselective covalent modification of k-ras(G12R) with a small molecule electrophile. *J Am Chem Soc*. 2022;144(35):15916-15921. doi: 10.1021/jacs.2c05377.
60. Kim D, Herdeis L, Rudolph D, Zhao Y, Böttcher J, Vides A, et al. Pan-KRAS inhibitor turns off oncogenic signalling and tumour growth. *Nature*. 2023;619(7968):160-166. doi: 10.1038/s41586-023-06123-3. Epub 2023 May 31.
61. Koltun ES, Rice MA, Gustafsson WC, Wilds D, Jiang J, Lee BJ, et al., Direct targeting of KRAS G12X mutant cancers with RMC-6236, a first-in-class, RAS selective, orally available, tri-complex RAS multi (ON) inhibitor. *Cancer Res*. 2022;82(12Suppl): 3597.

À propos de l'auteur



Michael J. Raphael, M.D., FRCPC

La pratique clinique du Dr Raphael est entièrement consacrée aux soins des patients atteints de néoplasies gastro-intestinales, avec un intérêt surspécialisé pour les cancers de l'estomac, des canaux biliaires, du pancréas et colorectal. Les recherches du Dr Raphael sont axées sur les soins oncologiques basés sur la population. Ses recherches visent à identifier les moyens d'optimiser la coordination et la prestation des services de soins oncologiques, et à décrire les lacunes dans les soins, les disparités dans l'accès au traitement, l'adoption des thérapies anticancéreuses, ainsi que la toxicité et l'efficacité des traitements en contexte réel de soins.

Affiliations de l'auteur : Oncologue médical en cancer gastro-intestinal au Odette Cancer Centre du Sunnybrook Health Sciences Centre de Toronto, Ontario.
Professeur adjoint au Département d'oncologie médicale de l'Université de Toronto, Toronto, Ontario.

Le cancer colorectal d'âge précoce : une perspective canadienne

Michael J. Raphael, M.D., FRCPC

Contexte

Au Canada, 92 % des cas de cancer colorectal surviennent chez des patients de plus de 50 ans¹. Par conséquent, la plupart des recherches sur le cancer colorectal et des efforts de détection précoce se sont traditionnellement concentrés sur les Canadiens plus âgés. L'épidémiologie du cancer colorectal au Canada est cependant en train de changer. Au cours des trente dernières années, nous avons observé une diminution considérable de l'incidence du cancer colorectal chez les patients de plus de 50 ans, alors que l'incidence chez les patients de moins de 50 ans a augmenté de façon alarmante². On estime que d'ici 2040, le cancer colorectal sera la principale cause de décès par cancer chez les personnes âgées de 20 à 49 ans³. Cet article présentera une vue d'ensemble des caractéristiques uniques

et des besoins particuliers en matière de soins des patients atteints d'un cancer colorectal apparaissant à un âge précoce (CCR-AP), et ce, d'une perspective canadienne. Sauf indication contraire, le terme CCR-AP désigne les personnes chez qui un cancer colorectal a été diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.

Épidémiologie du cancer colorectal d'âge précoce

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent et la deuxième cause de décès liés au cancer au Canada¹. Notons toutefois que l'incidence du cancer colorectal diminue plus rapidement que celle de tout autre cancer au Canada; ce qui constitue une bonne nouvelle. Entre 1984 et 2019, le taux d'incidence du cancer colorectal ajusté selon l'âge a diminué de 4,0 % et de 3,1 % par an chez les hommes et les femmes,

respectivement¹. Cette baisse globale est cependant due à une diminution de l'incidence du cancer colorectal chez les adultes âgés de 50 ans et plus et a été largement attribuée à l'adoption de programmes organisés de dépistage du cancer colorectal qui détectent et permettent d'enlever les polypes précancéreux^{4,5}.

En revanche, l'incidence du CCR-AP a augmenté de façon dramatique au Canada. Une analyse récente utilisant le Régistre canadien du cancer a révélé une augmentation annuelle moyenne de l'incidence du cancer colorectal de 3,47 % chez les hommes de moins de 50 ans et de 4,45 % chez les femmes². Cette analyse a également mis en évidence un fort effet de cohorte de naissance : les jeunes adultes nés plus récemment présentant des taux plus élevés de CCR-AP par rapport à ceux nés plus tôt. Les Canadiens et Canadiennes nés en 1986 ont un risque deux fois plus élevé de CCR-AP que ceux nés en 1936.

Il est important de noter que les données montrent une augmentation alarmante de l'incidence des CCR-AP chez les très jeunes Canadiens. Parmi les patients de moins de 50 ans, l'augmentation annuelle la plus importante de l'incidence des cancers du côlon et du rectum a été observée chez les patients âgés de 20 à 29 ans et de 30 à 39 ans, respectivement.

Facteurs de risque du cancer colorectal d'âge précoce

La raison exacte de l'augmentation de l'incidence du CCR-AP n'est pas connue. Elle est très probablement multifactorielle et comprend une interaction complexe de facteurs liés au mode de vie, à l'environnement et à la génétique. Bien que des études aient parfois rapporté des résultats contradictoires, les facteurs de risque les plus régulièrement signalés pour le CCR-AP sont les antécédents familiaux, un mode de vie sédentaire, l'obésité et un régime alimentaire occidentalisé⁶. De multiples mécanismes pathobiologiques ont été proposés, notamment des altérations du microbiote intestinal⁷, une dérégulation de la voie de signalisation de l'insuline, ainsi que des réponses inflammatoires et hormonales liées au tissu adipeux⁸.

Antécédents familiaux – Le syndrome de Lynch est la cause la plus fréquente de cancer colorectal héréditaire, représentant environ 8 % des CCR-AP⁹. Bien que les patients atteints de CCR-AP soient plus susceptibles d'avoir

une condition génétique sous-jacente que les adultes plus âgés, près de 85 % des CCR-AP sont sporadiques⁹. Par conséquent, des antécédents familiaux négatifs sont souvent faussement rassurants et ne devraient pas altérer de manière significative les soupçons du clinicien quant à un diagnostic de CCR-AP. Au Canada, le taux de cancer colorectal est le plus élevé à Terre-Neuve¹; cela a été attribué au fait que Terre-Neuve a l'un des taux les plus élevés de cancer colorectal familial au monde¹⁰.

Mode de vie – Une étude cas-témoins basée sur la population en Ontario a examiné les liens entre les facteurs médicaux, le mode de vie et l'alimentation, et le CCR-AP¹¹. En comparaison avec les cas-témoins appariés selon le sexe et l'âge, les patients âgés de 20 à 49 ans chez qui un cancer colorectal a été diagnostiqué ont déclaré avoir un mode de vie plus sédentaire (≥ 10 vs < 5 heures d'exercice par jour, rapport des cotes de 1,93; IC à 95 % : 1,02 à 3,65); une plus grande consommation de boissons sucrées (≥ 7 vs < 1 boisson/semaine, rapport des cotes de 2,99; IC à 95 % : 1,56 à 5,68); et un régime alimentaire plus occidentalisé (quartile 4 vs 1, rapport des cotes de 1,92; IC à 95 % : 1,01 à 3,66).

Obésité – L'obésité a toujours été identifiée comme un facteur de risque pour le développement du CCR-AP¹² en particulier chez les femmes¹³. Dans l'étude de cohorte prospective *Nurses Health Study II* sur des infirmières américaines âgées de 24 à 52 ans au moment de l'inscription à l'étude (1989), l'IMC à 18 ans et la prise de poids depuis l'âge de 18 ans ont été associés au développement d'un CCR-AP. Pour chaque augmentation de 5 unités de l'indice de masse corporelle, le risque relatif de CCR-AP était augmenté de 20 %¹³.

Expositions en début de vie – Compte tenu de l'effet de cohorte de naissance observé qui augmente l'incidence de CCR-AP chez les personnes nées plus récemment, de l'augmentation la plus rapide de l'incidence chez les patients âgés de 20 à 39 ans et de la longue période de latence typique pour le développement du cancer colorectal, il a été postulé que de nouvelles expositions au début de la vie pouvaient être des facteurs importants dans l'augmentation de l'incidence du CCR-AP¹⁴. De multiples facteurs possibles ont été identifiés, y compris les facteurs prénataux (p. ex., le stress maternel¹⁵), périnataux (p. ex., l'accouchement par césarienne¹⁶) et en début de la vie (p. ex., l'utilisation d'antibiotiques¹⁷, l'allaitement¹⁸),

bien qu'aucune étude prospective n'ait encore été en mesure d'établir un lien de cause à effet.

Dépistage du cancer colorectal d'âge précoce

Au Canada, il existe des programmes organisés de dépistage du cancer colorectal dans neuf provinces et deux territoires, le Québec et le Nunavut faisant exceptions¹⁹. Aucun des programmes organisés de dépistage n'inclut les patients de moins de 50 ans et aucun ne recommande la coloscopie comme modalité de choix pour les personnes présentant un risque moyen. Tous les programmes de dépistage recommandent un test immunochimique de recherche de sang occulte dans les selles (RSOSi), tous les 1 à 2 ans.

En 2021, la *United States Preventative Services Task Force* a mis à jour ses lignes directrices sur le dépistage du cancer colorectal et a ajouté une recommandation pour débiter le dépistage dès l'âge de 45 à 49 ans²⁰. Cette recommandation a été faite suite à une étude de modélisation qui a montré que le dépistage du cancer colorectal par des examens des selles, des examens endoscopiques ou une colonographie par TDM à partir de l'âge de 45 ans offrait un équilibre efficace entre « le fardeau de la coloscopie et les années de vie gagnées »²¹.

En 2023, une étude de modélisation par microsimulation a estimé l'association entre la baisse de l'âge du dépistage du cancer colorectal à l'aide du test RSOSi aux 2 ans sur l'incidence du cancer colorectal, la mortalité et les coûts du système de soins de santé au Canada²². Cette analyse a révélé que la mise en place du dépistage à l'âge de 45 ans permettait de réduire de 12 188 le nombre de cas de cancer colorectal et de 5 261 le nombre de décès dus au cancer colorectal, et d'ajouter 92 112 années de vie pondérées par la qualité. Bien que les coûts associés au dépistage à un plus jeune âge et aux investigations qui en découlent aient augmenté, le coût global de la prise en charge du cancer colorectal par le système de santé a diminué.

En réponse à l'augmentation de l'incidence du CCR-AP, une diminution de l'âge du dépistage au Canada est défendue avec passion par les patients, les familles et les cliniciens²³. Tout récemment, en décembre 2023, l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a procédé à un examen d'une technologie de la santé pour le dépistage

du cancer colorectal chez les personnes de moins de 50 ans²⁴, et qui pourrait selon de nombreux professionnels de la santé, mener à une recommandation d'abaisser l'âge du dépistage.

Présentation et diagnostic du cancer colorectal d'âge précoce

Le diagnostic de CCR-AP est difficile à établir, car plusieurs pathologies plus courantes présentent des symptômes similaires²⁵. Par conséquent, un indice de suspicion élevé est nécessaire et un diagnostic de cancer colorectal doit être envisagé chez tout patient présentant du sang rouge clair au rectum ou un changement des habitudes intestinales, indépendamment de l'âge ou de la présence d'hémorroïdes/de fissures.

Une étude de population menée en Colombie-Britannique auprès de 1992 patients atteints de CCR-AP a permis d'identifier les symptômes les plus courants : hématochézie (61 %), douleurs abdominales (52 %), modification des habitudes intestinales (27 %), perte de poids (20 %), constipation (15 %), anémie (14 %) et diarrhée (12 %)²⁶. Les auteurs ont également constaté que les patients atteints de CCR-AP avaient un délai médian significativement plus long entre l'apparition des symptômes et le diagnostic par rapport aux patients plus âgés (médiane de 143 vs 95 jours; $p < 0,0001$).

Une étude basée sur la population de l'Ontario a évalué le temps écoulé entre le premier contact avec les soins de santé, plutôt que l'apparition des symptômes, pour des signes ou symptômes liés au cancer colorectal, et le diagnostic et le traitement²⁷. Après le contact avec les soins de santé, l'intervalle médian au diagnostic (78 contre 85 jours, $p < 0,001$) et l'intervalle au traitement (23 contre 27 jours, $p < 0,001$) étaient similaires chez les patients plus jeunes et chez les patients plus âgés. Cette étude suggère que parmi les patients chez qui un cancer colorectal est finalement diagnostiqué, une fois le contact avec les soins de santé établi, le bilan des patients plus jeunes et celui des plus âgés se déroule à un rythme similaire.

Les patients diagnostiqués avec un CCR-AP présentent des tumeurs plus avancées au moment du diagnostic, en partie à cause des retards de diagnostic²⁸, mais aussi à cause d'un manque de programmes organisés de dépistage et d'une biologie tumorale plus agressive²⁹. Une étude basée sur la population de l'Ontario portant sur 6 775 patients a identifié que les patients atteints

de CCR-AP sont plus susceptibles d'avoir des tumeurs du côté gauche (50 % contre 44 %, $p < 0,001$), un envahissement lymphovasculaire (35 % contre 27 %, $p = 0,005$), des tumeurs T3/T4 (88 % vs 79 %, $p = 0,005$) et une maladie avec des ganglions lymphatiques positifs (58 % vs 41 %, $p < 0,001$)³⁰. Une autre étude populationnelle de l'Ontario a identifié qu'un patient sur cinq atteint de CCR-AP présente une maladie métastatique²⁷. De même, une analyse de 8748 patients atteints de cancer colorectal en Alberta a montré que les patients atteints d'un CCR-AP étaient plus susceptibles d'être diagnostiqués avec des tumeurs dans la partie distale du côlon et dans le rectum et d'avoir une maladie de stade 3 ou 4 au moment du diagnostic³¹.

Traitement du cancer colorectal d'âge précoce

Cancer du côlon, maladie localisée –

Le traitement standard de première ligne du cancer du côlon localisé est la résection oncologique et un prélèvement d'au moins 12 ganglions lymphatiques.

Pour la plupart des patients atteints d'un cancer du côlon de stade 2, la chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée de manière systématique étant donné les avantages modestes en termes de survie³². La chimiothérapie est recommandée de manière sélective aux patients présentant les caractéristiques les plus à risques, telles que les patients avec des tumeurs associées à une perte de fonction du système de réparation des mésappariements (MMR, *MisMatch Repair*) qui sont T4 ou avec moins de 12 ganglions lymphatiques prélevés^{32,33}. Une étude basée sur la population de l'Alberta a montré que les patients âgés de moins de 40 ans étaient plus susceptibles d'être traités par chimiothérapie pour un cancer du côlon de stade II (rapport des cotes de 3,41; IC à 95 % : 1,75 à 6,47), mais cela s'est traduit par une meilleure survie uniquement pour les patients plus âgés³¹.

Pour les patients atteints d'un cancer du côlon de stade 3, une chimiothérapie adjuvante est recommandée dans la plupart des cas. La chimiothérapie avec le CAPOX pour une durée 3 mois est maintenant le traitement standard recommandé pour la plupart des patients³⁴. L'étude collaborative IDEA a montré qu'une chimiothérapie à base d'oxaliplatine d'une durée de 6 mois par rapport à 3 mois améliorait la survie de 0,4 %, mais

était associée à un risque trois fois plus grand de développer d'une neurotoxicité de grade 2 ou plus (46 % vs 15 %)³⁴.

Le jeune âge est un facteur pronostique négatif dans le cancer colorectal de stade 3. Dans une analyse rétrospective de l'étude collaborative IDEA, les patients avec un CCR-AP avaient une survie sans rechute à trois ans plus faible (54 % contre 65 %, RRI 1,33; IC à 95 % : 1,14 à 1,55) et un taux de mortalité à cinq ans spécifique au cancer plus élevé (24 % contre 20 %, RRI 1,21; IC à 95 % : 1,00 à 1,47)³⁵. Ces résultats plus médiocres sont survenus malgré le fait que les patients avec un cancer survenu à un âge précoce avaient un meilleur état de performance et qu'ils étaient plus susceptibles de terminer la durée de traitement prévue (76 % ont terminé les six mois de CAPOX contre 65 % dans la population plus âgée, $p < 0,001$). Dans une analyse exploratoire comparant un traitement adjuvant d'une durée de 3 mois par rapport à 6 mois en fonction de l'âge de l'apparition du cancer, les patients avec un CCR-AP de stade 3 « à faible risque » avaient une survie sans maladie (SSM) à trois ans plus faible avec un traitement de 3 mois (81 % contre 87 %, RRI 1,49; IC à 95 % : 1,00 à 2,20). Dans le sous-groupe des patients de stade 3 à haut risque, il n'y avait pas de différence dans la SSM avec un traitement de 3 mois ou de 6 mois (57 % contre 56 %, RRI 0,97; IC à 95 % : 0,73 à 1,29)³⁵.

Il n'y a pas de lignes directrices uniformes sur la durée du traitement adjuvant pour les patients atteints d'un CCR-AP avec une maladie de stade 3 opérable. Compte tenu des moins bons résultats observés chez les patients avec un CCR-AP et des préoccupations concernant la non-infériorité d'un traitement adjuvant de 3 mois par rapport à 6 mois, en particulier pour la maladie de stade 3 à faible risque dans l'étude collaborative IDEA, certains experts préconisent qu'une durée de trois mois de chimiothérapie ne soit pas la norme dans cette cohorte de patients³⁵. Une option pour les patients à apparition précoce qui équilibre les risques de neurotoxicité et les avantages potentiels d'un traitement plus long consiste à administrer trois mois d'oxaliplatine et six mois d'une fluoropyrimidine. Une analyse combinée des bases de données des études ACCENT/IDEA a montré que chez les patients pour lesquels un traitement adjuvant de six mois était prévu, l'arrêt prématuré de l'ensemble des traitements (fluoropyrimidine et oxaliplatine) était associé à de moins bons résultats oncologiques. L'arrêt de

l'oxaliplatine uniquement, après les trois premiers mois, n'avait cependant pas cet effet³⁶. Plus spécifiquement, chez les patients atteints d'un CCR-AP (n = 1 312), l'arrêt prématuré de l'ensemble du traitement était associé à une moins bonne SSM à trois ans (64 % vs 77 %, RRI 1,89; IC à 95 % : 1,45 à 2,46), mais l'arrêt précoce de l'oxaliplatine ne l'était pas (73 % vs 78 %, RRI 1,23; IC à 95 % : 0,87 à 0,74).

Cancer du rectum, maladie localisée –

En 2024, il existe un certain nombre d'options de traitements standards acceptées pour le traitement du cancer du rectum localisé. Il s'agit notamment de la chimioradiothérapie néoadjuvante ou de la radiothérapie de courte durée suivie d'une chirurgie avec ou sans chimiothérapie adjuvante, de la chimiothérapie néoadjuvante seule suivie d'une chirurgie, de la chirurgie primaire suivie d'une chimiothérapie adjuvante, et de la chimiothérapie néoadjuvante totale avec ou sans chirurgie³⁷. Il existe également de plus en plus de preuves en faveur de l'immunothérapie néoadjuvante pour le cancer du rectum avec un degré élevé d'instabilité des microsatellites (MSI-H, *microsatellite instability high*)³⁸⁻⁴⁰. Il n'y a souvent aucune donnée probante nous permettant de choisir entre ces multiples options thérapeutiques, car la plupart n'ont jamais été comparées directement et les aspects individuels de chaque patient ainsi que leurs valeurs et préférences doivent déterminer l'approche thérapeutique.

Cancer colorectal, métastatique – Le traitement principal du cancer colorectal métastatique est l'utilisation séquentielle d'une thérapie systémique et, à l'heure actuelle, l'âge du patient n'a pas d'influence sur l'approche thérapeutique. Une analyse regroupée de 6 284 patients issus de neuf essais cliniques de phase 3 en première ligne pour le cancer colorectal avancé a montré que les bénéfices relatifs de la chimiothérapie étaient similaires, quel que soit l'âge. L'âge avait une valeur pronostique minime pour la survie sans progression (< 50 vs > 50 ans, médiane de 6,0 vs 7,5 mois, RRI 1,10; p = 0,02), et pas du tout pour le taux de réponse (< 50 vs > 50 ans, 42 % vs 43 %, rapport des cotes 1,02; p = 0,84) ou la survie globale (< 50 vs > 50 ans, 15,8 vs 16,6 mois; RRI 1,03)⁴¹.

Considérations pour les patients atteints d'un cancer colorectal d'âge précoce

Plusieurs considérations sont particulièrement pertinentes lors des soins prodigués aux patients atteints de CCR-AP. Il est important de noter que le traitement, y compris le temps investi pour le suivre et les effets secondaires associés, peuvent avoir des effets particulièrement prononcés sur le bien-être financier, physique et émotionnel des patients atteints de CCR-AP (**Figure 1**)²³.

Préservation de la fertilité – Toutes les chimiothérapies présentent un certain risque d'infertilité, tant chez les hommes que chez les femmes. Il est donc essentiel que tous les patients diagnostiqués avec un CCR-AP soient orientés rapidement vers des services de conseil en fertilité et que des mesures de préservation de la fertilité soient considérées. Les fluoropyrimidines constituent le fondement de la plupart des thérapies dans le cancer colorectal. Bien que les fluoropyrimidines se soient révélées gonadotoxiques, des études précliniques suggèrent qu'il est peu probable qu'elles provoquent une infertilité permanente⁴². L'impact de l'oxaliplatine sur la fonction gonadique a été évalué dans une petite étude clinique portant sur 11 patientes de moins de 43 ans et huit patients de moins de 45 ans, traitées par six mois de chimiothérapie à base d'acide folinique, de fluorouracile et d'oxaliplatine (FOLFOX)⁴³. Toutes les patientes ont continué à avoir leurs règles pendant le traitement ou les ont retrouvées après le traitement. Tous les patients de sexe masculin ont présenté des évidences en laboratoire d'une réduction de la spermatogenèse. Ils ont cependant conservé une fonction intacte des cellules de Leydig. Une petite étude clinique menée dans cinq hôpitaux des pays nordiques sur 20 hommes âgés de moins de 55 ans et 16 femmes âgées de moins de 40 ans ayant reçu une chimiothérapie par FOLFOX a aussi montré qu'aucun patient masculin n'avait développé d'hypogonadisme après le traitement et qu'aucune patiente n'avait subi d'altération des hormones sexuelles ou de ménopause induite par le traitement⁴⁴.

La suppression ovarienne temporaire par l'utilisation d'agonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) pour prévenir l'insuffisance ovarienne prématurée induite par la chimiothérapie a donné des résultats contradictoires dans les études cliniques⁴⁵. La majorité des preuves de l'utilisation de cette thérapie provient d'études évaluant des

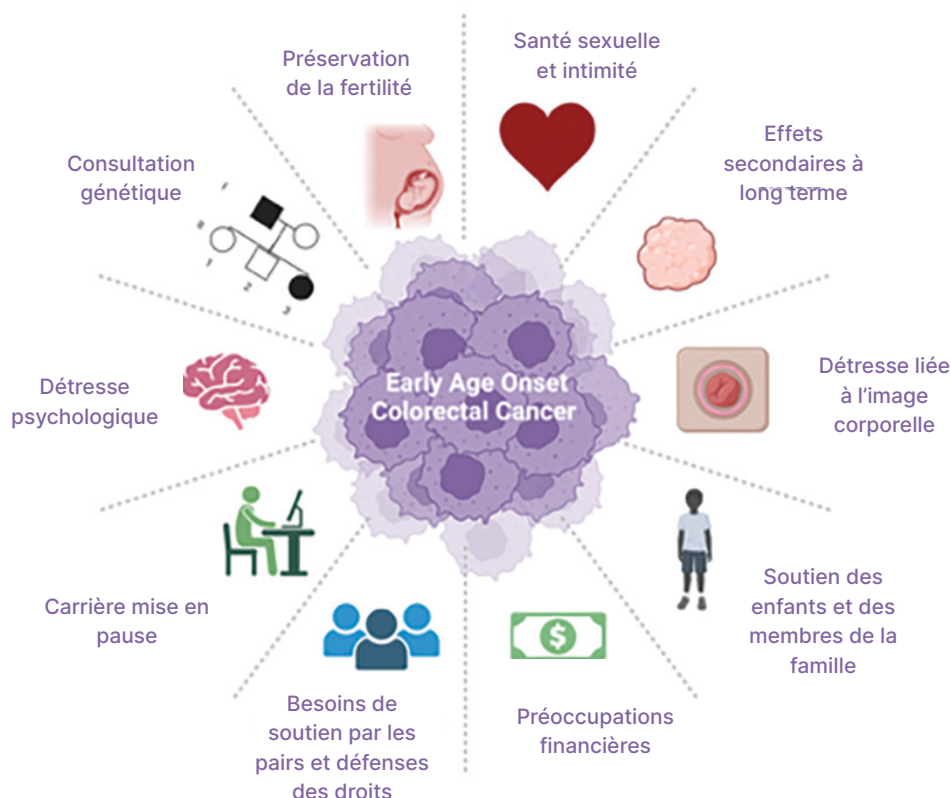


Figure 1. Considérations importantes dans les soins et la survie des patients atteints d'un CCR-AP; créé avec BioRender.com

patientes atteintes d'un cancer du sein. Une revue systématique et une méta-analyse de 12 essais cliniques contrôlés randomisés (ECR) portant sur 1231 patientes atteintes d'un cancer du sein ont montré que la suppression ovarienne temporaire pendant la chimiothérapie réduisait le taux d'insuffisance ovarienne prématurée induite par la chimiothérapie et augmentait le taux de grossesse ultérieur⁴⁶.

La radiothérapie pour le cancer du rectum peut entraîner une infertilité et une insuffisance ovarienne prématurée. Le tissu ovarien est connu pour être très sensible aux effets des radiations. Il a été estimé qu'une dose de 2 Grays détruirait 50 % de la population d'ovocytes⁴⁷. Si la décision est prise que la radiothérapie fait partie du meilleur plan de traitement pour une jeune patiente et que celle-ci envisage une grossesse dans l'avenir, les options à envisager sont la transposition chirurgicale des ovaires hors du champ d'irradiation et la cryoconservation (embryon, ovocyte ou ovaire)⁴⁸. Pour les jeunes hommes, la

cryoconservation du sperme est recommandée. Pour les patientes devant subir une radiothérapie, même si des mesures de préservation de la fertilité sont prises, il est important de reconnaître que l'effet de la radiothérapie sur l'utérus peut rendre difficile une future grossesse réussie⁴⁹.

Cancers secondaires – Une étude de modélisation a évalué les patients traités par radiothérapie pour un cancer du rectum et a estimé que le risque global d'un cancer secondaire attribuable au cours de la vie était d'environ 2 % pour un patient âgé de 69 ans, mais pouvait atteindre 10 % pour un patient âgé de 30 ans au début du traitement. Le risque de cancer secondaire augmentait de façon exponentielle avec la diminution de l'âge au moment de l'exposition aux radiations⁵⁰.

Carrière mise en pause – Outre le temps nécessaire pour recevoir un traitement et se rétablir, des symptômes de longue durée peuvent compromettre la capacité à reprendre le travail dans les fonctions antérieures. À la suite

d'une chirurgie rectale épargnant le sphincter, presque tous les patients⁵¹ souffriront de certains symptômes du syndrome de résection antérieure basse (SRAB ou LARS), qui peuvent inclure une partie ou toutes les situations suivantes inclure : de l'incontinence fécale, de l'urgence, de la fréquence, des salissures et de la difficulté à évacuer complètement. Une revue systémique et une méta-analyse de 50 études ont identifié une incidence de SRAB majeur de 44 % (IC à 95 % : 40 % à 48 %)⁵². Des études de suivi à long terme ont montré que les changements intestinaux peuvent être permanents et que plus de 50 % des patients signalent des symptômes persistants après 10 ans⁵³. Le SRAB peut être particulièrement problématique pour les jeunes adultes, qui sont plus susceptibles d'être encore en activité professionnelle. Une étude montréalaise portant sur 154 survivants d'un cancer du rectum a révélé que, parmi les patients ayant subi un SRAB majeur, 53 % ont signalé un stress financier; 71 % de ceux qui travaillaient avant l'opération ont déclaré que leur fonction intestinale avait nui à leur capacité de travailler, retardé leur retour au travail, ce qui les a obligés à modifier leurs horaires de travail et leurs rôles; et 15 % ont déclaré avoir eu besoin d'une invalidité de longue durée⁵⁴.

Préoccupations liées à l'image corporelle –

La nécessité d'une stomie à la suite d'une chirurgie du cancer du rectum peut être associée à une détresse liée à l'image corporelle, à des préoccupations en matière d'intimité et à un stress financier. Pour certains patients, le fait d'éviter une stomie a été considéré comme une priorité plus importante que la prolongation de la survie sans maladie. Dans une étude auprès de 98 patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé, le fait d'éviter une chirurgie avec une stomie permanente a été considéré comme l'objectif le plus important, avec une importance relative (IR) de 24,4 (IC à 95 % : 21,88 à 26,87) et la prolongation de la survie sans maladie a été considérée comme la moins importante (IR de 5,6; IC à 95 % : 4,9 à 6,2)⁵⁵. Une étude transversale pancanadienne menée auprès de 467 patients vivant avec une stomie a révélé que les stomies peuvent imposer un fardeau financier important⁵⁶. Environ 75 % des répondants ont déclaré devoir choisir entre les achats relatifs à l'appareillage pour stomie, et d'autres articles tels que la nourriture, les médicaments ou les voyages; 76 % ont déclaré dépenser plus de 1000 \$ par an pour les fournitures.

Dysfonction sexuelle et préoccupations liées à l'intimité –

Le traitement du CCR-AP peut entraîner des changements émotionnels, hormonaux ou physiques qui affectent la fonction sexuelle. Une enquête prospective et longitudinale a été conduite auprès de patients atteints d'un cancer du rectum dans quatre centres universitaires à grand volume en Ontario⁵⁷. Parmi les 45 patients qui ont répondu à l'enquête, des dysfonctionnements sexuels ont été signalés chez les hommes et les femmes, et ont continué à augmenter depuis le début jusqu'à un an après l'intervention chirurgicale. Lors des entretiens qualitatifs, les patients ont indiqué que la fonction sexuelle était un sujet important à aborder et ont estimé qu'il était de la responsabilité de l'équipe soignante d'entamer ces conversations. Dans l'enquête multinationale *Never Too Young Survey* menée auprès de patients atteints de CCR-AP, 48 % des patients ont fait état de dysfonctionnements sexuels qui mettaient à dure épreuve leur relation; 47 % craignaient de « ne pas être assez bien pour leur partenaire intime »; et 33 % ont déclaré ne pas se sentir « une personne à part entière en raison de dysfonctionnements sexuels »⁵⁸.

Conclusion

« Les enfants ne sont pas de petits adultes » est un adage communément appris à l'école de médecine pour souligner la pathophysiologie unique et les besoins de soins de la population pédiatrique. De manière similaire, il est de plus en plus évident que les patients atteints de CCR-AP ont une épidémiologie, une biologie de la maladie, un traitement et une expérience de survie uniques par rapport aux adultes plus âgés atteints d'un cancer colorectal. Par conséquent, le Canada doit investir de manière appropriée dans la détection précoce, la recherche et les ressources de soins de soutien plus complètes pour les patients et les familles touchés par le CCR-AP. Pour plus de détails sur le diagnostic, la prise en charge et les mesures de soins de soutien pour les patients et les familles touchés par le CCR-AP, des lignes directrices internationales de prise en charge ont récemment été publiées⁵⁹.

Auteur correspondant

D^r Michael J. Raphael

Courriel : MichaelJ.Raphael@sunnybrook.ca

Divulgations des liens financiers

Aucun à déclarer.

Références

1. Canadian Cancer Statistics Advisory Committee in collaboration with the Canadian Cancer Society: Canadian Cancer Statistics 2023. Toronto, ON, 2023
2. Brenner DR, Heer E, Sutherland RL et al. National trends in colorectal cancer incidence among older and younger adults in Canada. *JAMA Network Open*. 2019;2:e198090-e198090. 2019.
3. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Research*. 2014; 74:2913-2921.
4. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366:687-696.
5. Murphy CC, Sandler RS, Sanoff HK. Decrease in incidence of colorectal cancer among individuals 50 years or older after recommendations for population-based screening. *CGH*. 2017;15:903-909. e6.
6. Patel SG, Karlitz JJ, Yen T et al. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:262-274.
7. Yang Y, Du L, Shi D et al. Dysbiosis of human gut microbiome in young-onset colorectal cancer. *Nature Communications*. 2021;12:6757.
8. Murphy N, Jenab M, Gunter MJ. Adiposity and gastrointestinal cancers: epidemiology, mechanisms and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:659-670.
9. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B et al. Prevalence and spectrum of germline cancer susceptibility gene mutations among patients with early-onset colorectal cancer. *JAMA Oncology*. 2017;3:464-471.
10. Green R, Green J, Buehler S et al. Very high incidence of familial colorectal cancer in Newfoundland: a comparison with Ontario and 13 other population-based studies. *Familial Cancer*. 2007;6:53-62.
11. Chang VC, Cotterchio M, De P. Risk factors for early-onset colorectal cancer: a population-based case-control study in Ontario, Canada. *Cancer Causes & Control*. 2021;32:1063-1083.
12. O'Sullivan DE, Sutherland RL, Town S et al. Risk factors for early-onset colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastro Hepatol*. 2022;20:1229-1240. e5.
13. Liu P-H, Wu K, Ng K. Association of obesity with risk of early-onset colorectal cancer among women. *JAMA Oncology*. 2019;5:37-44.
14. Murphy CC, Singal AG, Baron JA. Decrease in incidence of young-onset colorectal cancer before recent increase. *J Gastroenterol*. 2018;155:1716-1719. e4.
15. Zhang Q, Berger FG, Love B et al. Maternal stress and early-onset colorectal cancer. *Medical Hypotheses*. 2018;121:152-159.
16. Cao Y, Nguyen LH, Tica S et al. Evaluation of birth by cesarean delivery and development of early-onset colorectal cancer. *JAMA Network Open*. 2023;6:e2310316-e2310316.
17. McDowell R, Perrott S, Murchie P et al. Oral antibiotic use and early-onset colorectal cancer: findings from a case-control study using a national clinical database. *Br J Cancer*. 2022;126:957-967.
18. Yuan C, Wang Q-L, Kim H et al. Being breastfed in infancy and risk of colorectal cancer and precursor lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Sep 6:S1542-3565(23)00673-0.
19. Cancer CPA: Colorectal cancer screening in Canada 2021/2022, 2022.
20. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:1965-1977.
21. Knudsen AB, Rutter CM, Peterse EF et al. Colorectal cancer screening: an updated modeling study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325:1998-2011.
22. Kalyta A, Ruan Y, Telford JJ et al. Association of reducing the recommended colorectal cancer screening age with cancer incidence, mortality, and costs in Canada using OncoSim. *JAMA Oncology*. 2023;9:1432-1436.
23. Raphael MJ, Wildgoose P, Servidio-Italiano F. Breaking down barriers to detection and care in early-age-onset colorectal cancer in Canada. *MDPI*, 2023.
24. Khangura SD, Spry C. Screening for colorectal cancer in individuals younger than 50 years. *Canadian Journal of Health Technologies*. 2023;3.
25. Hawks MK, Svarverud JE. Acute lower gastrointestinal bleeding: evaluation and management. *AFP*. 2020; 101:206-212.
26. Baronas V, Arif AA, Bhang E et al. Symptom burden and time from symptom onset to cancer diagnosis in patients with early-onset colorectal cancer: a multicenter retrospective analysis. 2023.

27. Castelo M, Paszat L, Hansen BE et al. Comparing time to diagnosis and treatment between younger and older adults with colorectal cancer: A population-based study. *J Gastroenterol*. 2023;164:1152-1164.
28. Chen FW, Sundaram V, Chew TA et al. Advanced-stage colorectal cancer in persons younger than 50 years not associated with longer duration of symptoms or time to diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:728-737. e3.
29. Willauer AN, Liu Y, Pereira AA et al. Clinical and molecular characterization of early-onset colorectal cancer. *Cancer*. 2019;125:2002-2010.
30. Rodriguez L, Brennan K, Karim S et al. Disease characteristics, clinical management, and outcomes of young patients with colon cancer: a population-based study. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17:e651-e661.
31. O'Sullivan DE, Cheung WY, Boyne DJ et al. Treatment patterns and survival outcomes of early-onset colorectal cancer patients in Alberta, Canada: A population-based study. *CTARC*. 2022; 32:100585.
32. Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2022;40:892-910.
33. Group QC: Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *The Lancet*. 2007;370:2020-2029.
34. André T, Meyerhardt J, Iveson T et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21:1620-1629.
35. Fontana E, Meyers J, Sobrero A et al. Early-onset colorectal adenocarcinoma in the IDEA database: treatment adherence, toxicities, and outcomes with 3 and 6 months of adjuvant fluoropyrimidine and oxaliplatin. *J Clin Oncol*. 2021;39:4009-4019.
36. Gallois C, Shi Q, Meyers JP et al. Prognostic impact of early treatment discontinuation and early oxaliplatin discontinuation in patients treated with 6 months of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: an ACCENT/IDEA pooled analysis of 11 trials. *J Clin Oncol*. 2023 Feb 1;41(4):803-815.
37. Dossa F, Baxter NN. Changing the treatment paradigm for locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med*. 2023 July;389(4):375-377.
38. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:2363-2376.
39. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nature Medicine*. 2020;26:566-576.
40. Chalabi M, Verschoor Y, Van den Berg J et al. LBA7 Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: The NICHE-2 study. *Annals of Oncology*. 2022;33:S1389.
41. Blanke CD, Bot BM, Thomas DM et al. Impact of young age on treatment efficacy and safety in advanced colorectal cancer: a pooled analysis of patients from nine first-line phase III chemotherapy trials. *J Clin Oncol*. 2011;29:2781.
42. Stringer JM, Swindells EO, Zerafa N et al. Multidose 5-fluorouracil is highly toxic to growing ovarian follicles in mice. *Toxicol Sci*. 2018;166:97-107.
43. Levi M, Shalgi R, Brenner B et al. The impact of oxaliplatin on the gonads: from bedside to the bench. *MHR: Basic Science of Reproductive Medicine*. 2015;21:885-893.
44. Falk P, Severin M, Berglund Å et al. Sex hormones and sperm parameters after adjuvant oxaliplatin-based treatment for colorectal cancer. *CTARC*. 2022;31:100517.
45. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36:1994-2001.
46. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol*. 2015;26:2408-2419.
47. Wallace W, Thomson A, Kelsey T. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod*. 2003;18:117-121.
48. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24:2917-2931.
49. Mariani S, Chiloire G, Villa P et al. Fertility preservation in chemo-radiotherapy for rectal cancer: A combined approach. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2019;19:77-79.

50. Zwahlen DR, Bischoff LI, Gruber G et al. Estimation of second cancer risk after radiotherapy for rectal cancer: comparison of 3D conformal radiotherapy and volumetric modulated arc therapy using different high dose fractionation schemes. *Radiat Oncol J*. 2016;11:1-9.
51. Bryant CL, Lunniss PJ, Knowles CH et al. Anterior resection syndrome. *Lancet Oncol*. 2012;13:e403-e408.
52. Sun R, Dai Z, Zhang Y et al. The incidence and risk factors of low anterior resection syndrome (LARS) after sphincter-preserving surgery of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2021;29:7249-7258.
53. Nguyen TH, Chokshi RV. Low anterior resection syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22:1-8.
54. Garfinkle R, Ky A, Singh A et al. Financial and occupational impact of low anterior resection syndrome in rectal cancer survivors. *Colorectal Dis*. 2021; 23:1777-1784.
55. van der Valk MJ, van der Sande ME, Toebes RE et al. Importance of patient reported and clinical outcomes for patients with locally advanced rectal cancer and their treating physicians. Do clinicians know what patients want? *EJSO*. 2020;46:1634-1641.
56. LeBlanc K, Heerschap C, Martins L et al. The financial impact of living in Canada with an ostomy: a cross-sectional survey. *JWOCN*. 2019;46:505-512.
57. Leon-Carlyle M, Schmocker S, Victor JC et al. Prevalence of physiologic sexual dysfunction is high following treatment for rectal cancer: but is it the only thing that matters? *Dis Colon Rectum*. 2015;58:736-742.
58. Colorectal Cancer Alliance CC: Never Too Young Survey, 2022. Disponible au : <https://www.ccalliance.org/about/never-too-young/survey>
59. Cavestro GM, Mannucci A, Balaguer F, Hampel H, Kupfer SS, Repici A, Sartore-Bianchi A, Seppälä TT, Valentini V, Boland CR, Brand RE. Delphi initiative for early-onset colorectal cancer (DIRECt) international management guidelines. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2023 Mar 1;21(3):581-603.

À propos des auteures



Vivianne Freitas, M.D., MSc.

La D^{re} Vivianne Freitas, MD, MSc, autrice principale, est professeure adjointe à l'Université de Toronto et membre du personnel du Département commun d'imagerie médicale, division du cancer du sein. Elle occupe un poste à temps plein à l'Université depuis 2017.

Affiliation : Professeure adjointe à l'Université de Toronto, Toronto, Ontario



Renata Pinto, M.D., MSc.

La D^{re} Renata Pinto, MD, MSc, co-autrice, est une radiologue spécialisée en imagerie du sein, actuellement fellow postdoctorale à l'Institut de recherche Lunenfeld-Tanenbaum de l'Université de Toronto. Elle est responsable du Département d'imagerie du sein à l'hôpital Unimed depuis 2010 et à l'Institut national du cancer (INCA) au Brésil depuis 2011.

Affiliation : Professeure adjointe à l'Institut national du cancer (INCA) au Brésil

Révolutionner l'imagerie du sein : le rôle de l'intelligence artificielle pour différencier précisément les lésions bénignes des lésions malignes

Vivianne Freitas, M.D., MSc.
Renata Pinto, M.D., MSc.

Introduction

Les avancées récentes dans le domaine de l'intelligence artificielle (IA) ont permis d'exploiter de grands ensembles de données grâce à l'informatique, pour améliorer les capacités de prédiction et de classification, qui sont cruciales pour la résolution de problèmes en radiologie¹. L'apprentissage automatique (AA - *Machine Learning*), qui est la force motrice derrière l'efficacité de l'IA, exploite des modèles et des algorithmes informatiques pour analyser des données brutes en vue d'effectuer des tâches de classification et de prédiction². L'IA utilise un réseau de neurones artificiels multicouche interconnectés émulant la structure neuronale complexe du cerveau humain. Ces couches incluent une couche d'entrée qui reçoit initialement les données, d'une couche cachée qui distingue les modèles de données et d'une couche de sortie qui présente les résultats des données traitées².

L'évolution de l'IA nous a fait passer d'une dépendance à l'égard de techniques manuelles intenses de l'AA à des domaines plus autonomes de l'apprentissage profond (AP - *Deep Learning*). Cette évolution a réduit notre dépendance à l'égard de connaissances d'ingénierie approfondies et d'une expertise spécifique au domaine, en particulier pour l'extraction de caractéristiques à partir de données brutes². Cette progression s'est avérée cruciale pour la gestion d'ensembles de données de grande envergure, l'amélioration des résultats et l'augmentation des performances avec une exposition accrue des données. Dans le spectre des méthodologies de l'AP, les réseaux de neurones convolutifs sont apparus

pour transformer l'analyse des images et ont particulièrement révolutionné l'utilisation des applications de l'IA en radiologie. Les progrès de l'IA dans le domaine de la radiologie clinique sont particulièrement évidents et l'imagerie du sein est l'un des principaux bénéficiaires de ces avancées technologiques^{3,4}.

L'application de l'IA à l'imagerie du sein présente un large éventail d'utilisations cliniques, allant de l'amélioration du dépistage du cancer du sein à la stratification du risque⁶⁻⁸, aidant à la prise de décisions thérapeutiques en prédisant l'atteinte axillaire⁸, les réponses à la thérapie néoadjuvante⁹ et les risques de récurrence¹⁰. Une avancée significative dans l'application de l'IA à l'imagerie du sein réside dans son potentiel à augmenter la spécificité des tests d'imagerie du sein, permettant une discrimination précise entre les lésions mammaires bénignes et malignes.

Une revue systématique et une méta-analyse récentes ont examiné les analyses radiomiques de l'imagerie diagnostique préopératoire du sein. Les données de 31 études ont été analysées¹¹, 17 études ayant contribué à la méta-analyse. L'étude a porté sur 8 773 patientes, avec une cohorte composée de 56,2 % de cancers du sein et de 43,8 % de lésions mammaires bénignes. Les résultats ont montré que neuf des études incluses ont rapporté la valeur des propriétés radiomiques de l'IRM pour différencier les tumeurs mammaires malignes et bénignes, avec une sensibilité de 0,91 (IC à 95 % : 0,89 à 0,92) et une spécificité de 0,84 (IC à 95 % : 0,82 à 0,86). Dans les quatre études qui incluaient la mammographie, la sensibilité était de 0,79 (IC à 95 % : 0,76 à 0,82) avec une spécificité

de 0,81 (IC à 95 % : 0,79 à 0,84), et dans les trois études qui incluaient l'échographie, la sensibilité était de 0,92 (IC à 95 % : 0,90 à 0,94) avec une spécificité de 0,85 (IC à 95 % : 0,83 à 0,88) à différencier les lésions malignes des lésions bénignes.

De plus, dans une étude de validation, Lee et al.¹² ont comparé l'efficacité d'un logiciel d'IA commercial, en évaluant ses performances et le temps de lecture par rapport aux compétences des radiologistes du sein et des radiologistes généralistes. Le modèle d'IA a surpassé la précision diagnostique des radiologistes à tous les niveaux d'expertise, avec une aire sous la courbe (ASC) pour l'IA seule, pour les radiologistes du sein et les radiologistes généralistes de 0,915 (IC à 95 % : 0,876 à 0,954), 0,813 (IC à 95 % : 0,756 à 0,870), et de 0,684 (IC à 95 % : 0,016 à 0,752), respectivement. Par ailleurs, l'utilisation de l'IA a notamment permis de réduire le temps de lecture des radiologistes du sein de 82,73 secondes à 73,04 secondes, $p < 0,001$, alors qu'elle a augmenté le temps de lecture des radiologistes généralistes de 35,44 secondes à 42,52 secondes, $p < 0,001$.

Une étude multicentrique portant sur 144 231 mammographies de dépistage réalisées auprès de 85 580 femmes américaines et sur 166 578 mammographies de dépistage réalisées auprès de 68 008 femmes suédoises a en outre révélé que les algorithmes d'IA combinés à la révision par un radiologiste présentaient une AUC de 0,942 avec une spécificité significativement améliorée de 92,0 % et une sensibilité inchangée¹⁴. Cette étude démontre le potentiel de l'IA en tant qu'outil d'appoint pour l'interprétation des mammographies de dépistage. L'efficacité de l'IA dans la détection du cancer du sein s'étend d'ailleurs à d'autres modalités que la mammographie numérique, notamment la tomosynthèse mammaire numérique (imagerie 3D), l'échographie et l'IRM¹³.

En fait, dans les systèmes assistés par ordinateur basés sur l'IA, deux classifications distinctes sont apparues : la détection assistée par ordinateur (DAO), qui identifie les lésions, et le diagnostic assisté par ordinateur, qui classe les lésions identifiées comme bénignes ou malignes¹⁴. Par conséquent, le diagnostic assisté par ordinateur peut augmenter la spécificité en distinguant les types de lésions, et la DAO peut améliorer la sensibilité lors des dépistages par mammographie, en agissant comme un outil de triage pour mettre en évidence les cas suspects

et confirmer les diagnostics sans cancer, ce qui permet de rationaliser le flux de travail¹⁴.

Le remplacement de la mammographie traditionnelle par des systèmes de détection assistés par ordinateur, qui ont souvent entraîné une augmentation des suivis inutiles sans pour autant améliorer la détection du cancer¹⁴⁻¹⁶, par des systèmes d'IA-DAO plus efficaces qui égalent, voire dépassent, les performances diagnostiques des radiologistes constituent une évolution importante^{16,17}. Pour les patients, l'utilisation de l'IA en radiologie pourrait atténuer l'impact psychologique et l'anxiété associés aux résultats faussement positifs^{18,19}. Sur le plan opérationnel, ces modèles d'IA, conçus pour traiter efficacement de volumineuses données d'imagerie, peuvent alléger la charge de travail des radiologistes et favoriser une répartition rentable des ressources de santé. Cette efficacité pourrait permettre de réaliser d'importantes économies et de potentiellement réaffecter des fonds à l'amélioration d'autres aspects des soins aux patients et de la recherche médicale.

Bien que nous ayons lentement intégré l'IA dans la pratique clinique et que certains algorithmes d'IA aient reçu l'approbation de la FDA²⁰, de nombreux défis subsistent lorsqu'il s'agit d'appliquer ces développements de manière efficace dans la pratique clinique. Ces défis comprennent la généralisation et la transférabilité de la recherche en IA, qui peut être entravée par un nombre limité d'études multicentriques et un manque de diversité démographique²¹. Les problèmes de transparence, notamment la nature de la « boîte noire » des réseaux de neurones de l'IA, entravent l'acceptation des systèmes d'IA. Pour cela, il est nécessaire d'élaborer des méthodologies pour permettre un examen rigoureux par les pairs et une validation. De plus, les études en IA se sont concentrées sur des mesures diagnostiques. Un changement vers des résultats cliniques tangibles, tels que le taux de mortalité, seraient utiles pour fournir des évidences concrètes des avantages de l'IA²³. Du point de vue de la responsabilité aussi, différentes responsabilités juridiques ont été soulevées lors de l'intégration de l'IA dans la pratique clinique. En ce qui concerne la question de la responsabilité dans les cas où l'IA peut remplacer le radiologiste, compte tenu notamment du fait que le processus de développement d'un algorithme comporte généralement de nombreuses étapes faisant intervenir différents experts, il est essentiel de définir qui devrait être tenu responsable des

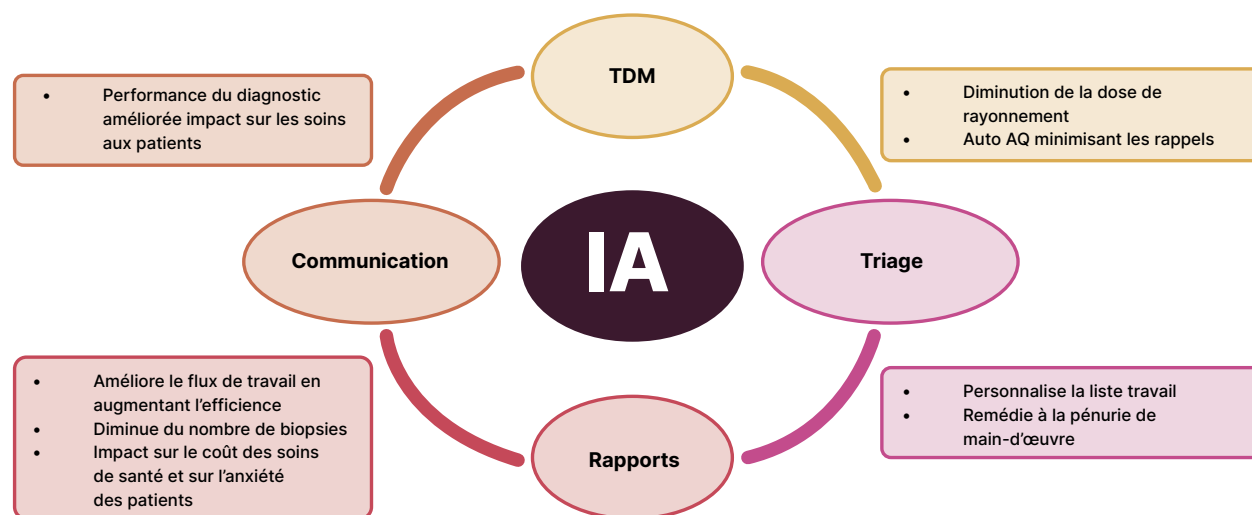


Figure 1. Impact de l'IA dans le parcours de l'imagerie pour le cancer du sein; avec l'aimable autorisation des D^{re} Vivianne Freitas, M.D., MSc., et D^{re} Renata Pinto, M.D., MSc.

résultats dans les situations où une mauvaise interprétation de l'IA pourrait potentiellement causer un préjudice au patient². Ces défis soulignent la complexité de l'intégration de l'IA dans les soins de santé et la nécessité d'une réflexion approfondie pour préserver la confiance des patients et l'intégrité des services médicaux.

Conclusion

En conclusion, l'intégration de l'IA dans l'imagerie du sein devrait affiner le flux de travail et l'efficacité des radiologistes du sein et aider à gérer la charge de travail croissante sans submerger les professionnels. Bien que l'IA facilite les tâches de diagnostic, il est important de garder à l'esprit qu'elle ne supplantera pas les radiologistes en raison de leur rôle dans la prise de décision et d'autres tâches complexes; au contraire, la synergie entre l'expertise humaine et l'IA promet d'améliorer les soins aux patients et la précision des diagnostics. Cette intégration représente une avancée significative dans le domaine de l'imagerie, qui pourrait avoir un impact sur l'ensemble du cycle de l'imagerie du sein (**Figure 1**). Il est essentiel de relever les défis liés à l'intégration de l'IA dans la pratique clinique afin d'exploiter pleinement son potentiel pour améliorer les soins aux patients.

Autrice correspondante

D^{re} Vivianne Freitas

Courriel : vivianne.freitas@uhn.ca

Divulgations des liens financiers

V.F. : Aucun à déclarer.

R.P. : Aucun à déclarer.

Références

1. Hu Q, Giger ML. Clinical artificial intelligence applications: breast imaging. *Radiol Clin North Am*. 2021;59(6):1027-1043. doi: 10.3322/caac.21552.
2. Pesapane F, Codari M and Sardanelli F. Artificial intelligence in medical imaging: threat or opportunity? Radiologists again at the forefront of innovation in medicine. *Eur Radiol Exp*. 2018;2:35. doi: 10.1186/s41747-018-0061-6.
3. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature*. 2015;521(7553):436-444. doi: 10.1038/nature14539
4. Sahiner B, Pezeshk A, Hadjiiski LM, Wang X, Drukker K, Cha KH, et al. Deep learning in medical imaging and radiation therapy. *Med Phys*. 2019;46(1):e1-e36. doi: 10.1002/mp.
5. Mazurowski MA, Buda M, Saha A, Bashir MR. Deep learning in radiology: an overview of the concepts and a survey of the state of the art with focus on MRJ. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(4):939-954. doi: 10.1002/jmri.26534.
6. Yala A, Lehman C, Schuster T, Portnoi T, Barzilay R. A deep learning mammography-based model for improved breast cancer risk prediction. *Radiology*. 2019;292(1):60-66. doi: 10.1148/radiol.2019182716.
7. Dembrower K, Liu Y, Azizpour H, Eklund M, Smith K, Lindholm P, et al. Comparison of a deep learning risk score and standard mammographic density score for breast cancer risk prediction. *Radiology*. 2020;294(2):265-272. doi:10.1148/radiol.2019190872.
8. Yala A, Mikhael PG, Strand F, Lin G, Smith K, Wan YL, et al. Toward robust mammography-based models for breast cancer risk. *Sci Transl Med*. 2021;13(578):eaba4373. doi: 10.1126/scitranslmed.aba4373
9. Brunetti N, Calabrese M, Martinoli C, Tagliafico AS. Artificial intelligence in breast ultrasound: from diagnosis to prognosis-a rapid review. *Diagnostics (Basel)*. 2022;13(1):58. doi: 10.3390/diagnostics13010058.
10. Liang X, Yu X, Gao T. Machine learning with magnetic resonance imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2022;150:110247. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110247.
11. Davey MG, Davey MS, Ryan EJ, Boland MR, McAnena PF, Lowery AJ, et al. Is radiomic MRI a feasible alternative to OncotypeDX® recurrence score testing? A systematic review and meta-analysis. *BJS Open*. 2021;5(5):zrab081. doi: 10.1093/bjsopen/zrab081.
12. Oh KE, Vasandani N, Anwar A. Radiomics to differentiate malignant and benign breast lesions: a systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis *Cureus*. 2023;15(11):e49015. doi: 10.7759/cureus.49015
13. Lee JH, Kim KH, Lee EH, An JS, Ryu JK, Park YM, et al. Improving the performance of radiologists using artificial intelligence-based detection support software for mammography: a multi-reader study. *Korean J Radiol*. 2022;23(5):505-516. doi: 10.3348/kjr.2021.0476.
14. Schaffter T, Buist DSM, Lee CI, Nikulin Y, Ribli D, Guan Y, et al. Evaluation of combined artificial intelligence and radiologist assessment to interpret screening mammograms. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e200265. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0265.
15. Yoon JH, Kim EK. Deep learning-based artificial intelligence for mammography. *Korean J Radiol*. 2021;22(8):1225-1239. doi: 10.3348/kjr.2020.1210
16. Lee HJ, Nguyen AT, Ki SY, Lee JE, Do LN, Park MH et al. Classification of MR-detected additional lesions in patients with breast cancer using a combination of radiomics analysis and machine learning. *Front Oncol*. 2021;11:744460. doi: 10.3389/fonc.2021.744460.
17. Le EPV, Wang Y, Huang Y, Hickman S, Gilbert FJ. Artificial intelligence in breast imaging. *Clin Radiol*. 2019;74(5):357-366. doi: 10.1016/j.crad.2019.02.006.
18. Bahl M. Artificial intelligence: a primer for breast imaging radiologists. *J Breast Imaging*. 2020;2(4):304-314. doi: 10.1093/jbi/wbaa033.
19. Dabbous FM, Dolecek TA, Berbaum ML, Friedewald SM, Summerfelt WT, Hoskins K, et al. Impact of a false-positive screening mammogram on subsequent screening behavior and stage at breast cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(3):397-403. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0524
20. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Griffin J, Daeges M, Humphrey L. Harms of breast cancer screening: a systematic review to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med*. 2016;164(4):256-267. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0524.
21. U.S. Food & Drug Administration. Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device (SaMD) Action Plan. [Internet] US Food and Drug Administration [Publié le 22 septembre 2021, consulté le 9 janvier 2024] Disponible au : <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-software-medical-device..>

22. Chan HP, Samala RK, Hadjiiski LM, Zhou C. Deep learning in medical imaging analysis. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1213:3-21. doi: 10.1007/978-3-030-33128-3_1.
23. Haibe-Kains B, Adam GA, Hosny A, Khodakarami F, Massive Analysis Quality Control (MAQC) Society Board of Directors, Waldran L, et al. Transparency and reproducibility in artificial intelligence. *Nature.* 2020;586(7829):E14-E16. doi: 10.1038/s41586-020-2766-y.
24. Facciorusso A, Ferrusquía J, Muscatiello N. Lead time bias in estimating survival outcomes. *Gut.* 2016;65(3):538-539. doi:10.1136/gutjnl-2015-310199
25. Health Canada. Medical Devices Active License Listing (MDALL) - Your reference tool for licensed medical devices in Lead time bias in estimating survival outcomes Canada. [Internet]. Health Canada. [Consulté le 24 septembre 2023, cité le 6 janvier 2021]. Disponible au : <https://health-products.canada.ca/mdall-limh/>
26. U.S. Food & Drug Administration. Artificial Intelligence and Machine Learning (AI/ML)-Enabled Medical Devices. [Internet]. [Consulté le 24 septembre 2022, cité le 22 septembre 2021]. Disponible au : Artificial Intelligence (AI) and Machine Learning (ML) in Medical Devices ([fda.gov](https://www.fda.gov))

À propos des auteurs



Florence Levesque, M.D.

La D^{re} Florence Levesque est actuellement résidente sénior en oncologie médicale à la Faculté de médecine de l'Université Laval.

Affiliation : CHU de Québec, Québec, Canada



Sophie Richard, M.D.

La D^{re} Sophie Richard est actuellement résidente sénior en oncologie médicale à la Faculté de médecine de l'Université Laval.

Affiliation : CHU de Québec, Québec, Canada



Nicolas Marcoux, M.D.

Le Dr Nicolas Marcoux est hémato-oncologue au CHU de Québec où il est impliqué dans les soins aux patients souffrant de cancers thoraciques et génito-urinaires. Après avoir complété sa formation à l'Université Laval, il a suivi une formation post-fellowship au *Massachusetts General Hospital* à Boston où il a contribué à la recherche sur le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) porteur de mutations de l'EGFR et sur l'utilisation clinique de la biopsie liquide. Il dirige la recherche clinique sur le cancer du poumon au CHU de Québec et participe en tant que chercheur principal local à divers essais cliniques liés aux cancers thoraciques, génito-urinaires et cutanés.

Affiliation : CHU de Québec, Québec, Canada

Revue du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) porteur de mutations de l'EGFR en 2024

Florence Levesque, M.D.
Sophie Richard, M.D.
Nicolas Marcoux, M.D.

Introduction

Il y a vingt ans, notre compréhension du traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) a été révolutionnée par la démonstration d'une forte relation entre les mutations activatrices du domaine de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et la réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) tels que le géfitinib. Ces expérimentations, parmi beaucoup d'autres, ont ouvert la voie à deux décennies de croissance exponentielle des thérapies dont nous avons été témoins.

Les cancers du poumon porteurs de mutations de l'EGFR représentent jusqu'à 23 % des cas de CPNPC diagnostiqués au Canada¹, avec des variations significatives en fonction de la géographie et de l'ethnicité, notamment une prévalence plus élevée dans les régions où la population asiatique est plus importante. Par conséquent, les données les plus récentes qui seront présentées dans cet article peuvent potentiellement améliorer les résultats pour un grand nombre de patients.

Approche péri-opératoire

L'osimertinib en adjuvant est approuvé par Santé Canada pour les patients atteints de CPNPC porteur d'un EGFR muté de stade IB à IIIA dont la tumeur a été complètement réséquée. L'osimertinib est administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, pour une durée maximale de traitement de 36 mois. Cette approche a démontré un avantage évident dans l'essai ADAURA, publié pour la première fois en 2020². L'essai a montré que la survie sans maladie (SSM) était significativement plus longue avec l'osimertinib

en adjuvant qu'avec le placebo à 48 mois de suivi (70 % contre 29 % respectivement, avec un rapport des risques instantanés [RRI] de 0,23)³. Soulignons également la forte activité de l'osimertinib sur le système nerveux central (SNC), 92 % des patients du groupe osimertinib n'ont pas connu de rechute du SNC à 48 mois contre 81 % dans le groupe placebo, avec un RRI de 0,36. Les bénéfices substantiels de l'osimertinib sont encore plus prononcés dans le sous-groupe des patients atteints de CPNPC de stade II à IIIA. La survie globale (SG) à 5 ans a récemment été publiée, confirmant un bénéfice cliniquement et statistiquement significatif (taux de survie de 88 % dans le groupe osimertinib à 5 ans contre 78 % dans le groupe placebo, RRI de 0,49)⁴. Actuellement, la prise en compte d'une chimiothérapie adjuvante dans le CPNPC ne dépend pas du génotype et peut donc être proposée aux patients avant le début du traitement par osimertinib. Toutefois, en cas de contre-indication à une chimiothérapie cytotoxique, l'osimertinib en adjuvant présente encore des avantages. Cela a été démontré dans le sous-groupe des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie en premier lieu (40 % de la population de l'étude avec un RRI de 0,47, similaire à la SG). Malgré les progrès récents de l'immunothérapie péri-opératoire, cette approche n'est pas recommandée en cas de cancer du poumon avec mutations de l'EGFR. En effet, son activité dans le cancer du poumon avec EGFR muté est généralement inférieure à celle de ses homologues de type sauvage, dans le contexte métastatique et localement avancé⁵. De plus, les données limitées de l'essai AEGEAN confirment l'absence de bénéfice à l'ajout de durvalumab à la chimiothérapie en péri-opératoire pour le sous-groupe de patients atteints de CPNPC avec

EGFR muté⁶. Il existe également des données suggérant que la toxicité peut être exacerbée lorsque les patients reçoivent une utilisation séquentielle immédiate d'une immunothérapie et d'un ITK⁷; certains experts recommandent d'attendre au moins 3 mois avant d'initier un traitement par osimertinib lorsque cela est cliniquement faisable⁷.

L'approche optimale pour la prise en charge des rechutes après un traitement adjuvant avec l'osimertinib doit être étudiée. On peut envisager de confirmer les résultats histologiques et la persistance de la mutation de l'EGFR par une nouvelle biopsie, puis de réessayer un traitement par l'osimertinib, s'il n'y a pas eu de progression pendant le traitement adjuvant. Le bénéfice de cette approche n'a toutefois pas été clairement évalué dans des essais cliniques. Si une rechute survient pendant le traitement adjuvant par osimertinib, la maladie doit être traitée comme un cancer du poumon métastatique avec mutation de l'EGFR qui progresse sur une thérapie ciblée, avec certaines stratégies spécifiques décrites ci-dessous.

Les essais NeoADAURA (NCT04351555)⁸ et LAURA (NCT03521154)⁹ étudient actuellement les avantages potentiels de l'osimertinib en néoadjuvant (avant la chirurgie), et de l'osimertinib en adjuvant après la chimioradiothérapie pour les patients atteints d'un CPNPC porteur de mutations de l'EGFR de stade III non résécable, et pourraient potentiellement améliorer les résultats dans le cadre d'un traitement curatif. Par ailleurs, des données très intéressantes suggèrent que la détection de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) avant ou après la résection est associée à une moins bonne SSM¹⁰. À l'avenir, la capacité de détecter l'ADNtc pourrait nous aider à identifier les patients qui présentent un risque élevé de rechute et qui seraient susceptibles de tirer un plus grand bénéfice d'un traitement adjuvant.

Maladie métastatique

Bien que les biopsies tissulaires soient généralement utilisées pour détecter les mutations de l'EGFR, des études soutiennent également l'utilisation des biopsies liquides au moment du diagnostic. Les techniques de biopsie liquide ont généralement une spécificité élevée, en particulier à un stade avancé de la maladie. La sensibilité étant imparfaite, en cas de résultat négatif, un panel de séquençage de nouvelle génération (SNG) doit être réalisé sur une biopsie tissulaire

afin d'identifier un sous-ensemble de CPNPC avec biomarqueur positif, y compris les altérations de l'EGFR¹¹.

L'osimertinib, un ITK de l'EGFR de troisième génération, a été spécifiquement développé pour surmonter la mutation de résistance T790M. Cette mutation s'observe dans environ 50 à 60 % des tumeurs après progression sous ITK de première et deuxième génération. L'osimertinib présente l'avantage majeur d'améliorer la pénétration du SNC et d'épargner l'EGFR de type sauvage, ce qui contribue à sa meilleure tolérabilité¹². L'osimertinib est actuellement le choix de première intention pour les délétions dans l'exon 19 de l'EGFR et les mutations *L858R* dans l'exon 21, qui représentent de 80 à 90 % de l'ensemble des mutations de l'EGFR¹³. L'essai de phase 3 FLAURA a montré une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression (SSP) (18,9 mois pour l'osimertinib contre 10,2 mois pour les ITK de première génération, RRI de 0,46) et de la SG à long terme actualisée (38,6 mois pour l'osimertinib contre 31 mois pour les ITK de première génération, RRI de 0,80)¹⁴. Les patients de l'étude présentaient un CPNPC localement avancé ou métastatique avec une délétion dans l'exon 19 ou une mutation *L858R* de l'EGFR¹⁵. Chez les patients présentant des métastases du SNC connues ou traitées, l'essai montre un bénéfice constant de SSP en faveur de l'osimertinib (15,2 mois contre 9,6 mois, RRI de 0,47), et un taux de réponse objective (TRO) de 76 % avec une durée médiane de la réponse de 13,8 mois¹⁵. Ces résultats sont importants si l'on considère que 25 %¹⁶ des patients porteurs de mutations de l'EGFR présentent des métastases du SNC au moment du diagnostic initial et que jusqu'à 70 %¹⁷ des patients finissent par développer des métastases cérébrales au cours de leur maladie.

Plus récemment, l'étude de phase 3 FLAURA2 a évalué l'ajout d'une chimiothérapie à base de sels de platine et de pemetrexed - à l'osimertinib dans le traitement de première intention du CPNPC métastatique avec une mutation de l'EGFR. Selon l'évaluation du chercheur, la SSP médiane a été améliorée de 8,8 mois avec la combinaison osimertinib et chimiothérapie par rapport à l'osimertinib en monothérapie (25,5 mois contre 16,7 mois, respectivement, RRI de 0,62). Le TRO était de 83 % pour l'osimertinib et la chimiothérapie contre 76 % pour l'osimertinib seul¹⁸. Le sous-groupe de patients présentant des métastases cérébrales du SNC mesurables et non mesurables au départ a tiré un bénéfice

significatif du traitement combiné (SSP 24,9 mois contre 13,8 mois, RRI de 0,47). De plus, l'essai a montré une réponse intracrânienne complète de 59 % pour la thérapie combinée contre 43 % pour l'osimertinib seul. Les profils d'innocuité étaient conformes aux attentes pour chaque traitement, avec une toxicité accrue dans le bras de la thérapie combinée¹⁸. L'identification des patients nécessitant une intensification du traitement fait l'objet d'un débat continu au sein de la communauté médicale. Les études telles que SHEDDER (NCT04410796) et PACE-LUNG (NCT05281406) pourraient apporter plus de clarté sur cette question en évaluant l'ajout d'une chimiothérapie à l'osimertinib en première intention chez les patients qui présentent un ADNtc positif après quelques semaines d'osimertinib.

Une autre stratégie d'intensification est décrite dans l'étude de phase III MARIPOSA, qui a montré une amélioration de la SSP (23,7 mois contre 16,6 mois, RRI de 0,70) avec l'association d'amivantamab (un anticorps bispécifique se liant aux récepteurs de l'EGF et de MET), et de lazertinib (un ITK de troisième génération) par rapport à l'osimertinib en monothérapie. La thérapie combinée a montré un bénéfice constant chez les patients avec ou sans métastases cérébrales. Le traitement d'association a présenté des taux plus élevés d'effets indésirables de grades 1 et 2 liés à l'EGFR et à MET, tels que des éruptions cutanées, des diarrhées et des œdèmes périphériques, ainsi qu'un taux significatif de réactions liées à la perfusion, principalement limitées à la première perfusion d'amivantamab. Fait notable, il y a également eu un signal accru de thromboembolie veineuse chez 37 % des patients dans le groupe de l'association. Une anticoagulation prophylactique est désormais recommandée pendant les 4 premiers mois de traitement lorsque cette association est utilisée, ce qui augmente encore la charge thérapeutique par rapport à un médicament oral en monothérapie tel que l'osimertinib.

Au-delà des limites de l'accès aux médicaments et de leur remboursement, la stratégie d'intensification pour les patients en première ligne de traitement d'une maladie métastatique doit être individualisée en fonction des caractéristiques du patient, de ses préférences et du profil de toxicité du traitement d'association. Jusqu'à ce que des données de survie soient disponibles pour les deux essais, les approches des essais FLAURA2 ou MARIPOSA ne doivent pas être considérées comme de nouvelles

normes de soins largement applicables pour le CPNPC avancé avec un EGFR muté.

Pour les patients porteurs de mutations atypiques de l'EGFR (telles que *S768I*, *L861Q*, *G719X*), les lignes directrices actualisées du NCCN recommandent l'utilisation en première intention de l'osimertinib ou de l'afatinib. Les données cliniques relatives à l'afatinib proviennent en partie des études LUX-Lung qui permettaient d'inclure des mutations atypiques. Une analyse *a posteriori* a montré une activité clinique, en particulier chez les patients porteurs de mutations peu courantes de l'EGFR telles que *G719X*, *L861Q* et *S768I*²¹. De même, une étude randomisée de phase 3 évaluant l'afatinib par rapport à la chimiothérapie, chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement et présentant des mutations sensibilisantes peu communes, a montré un TRO de 61,4 % avec l'afatinib et une SSP de 10,6 mois²². L'efficacité de l'osimertinib dans les mutations peu communes de l'EGFR a été démontrée dans une série de cas rétrospectifs multicentriques nommée UNICORN. Les résultats ont montré que l'osimertinib avait un TRO systémique de 60 % et un TRO cérébral de 46 % chez les patients présentant des métastases cérébrales évaluable²³. Les données finales de SG de l'étude prospective de phase 2 KCSG-LU15-09 ont montré une SG médiane de 27 mois et un TRO de 51 % avec l'osimertinib²⁴. L'hétérogénéité des mutations atypiques de l'EGFR souligne l'importance d'individualiser le traitement pour chaque patient.

Malgré des taux de réponse initiaux élevés et une survie sans progression prolongée, une progression de la maladie est attendue chez tous les patients. Divers mécanismes moléculaires de résistance à l'osimertinib ont été décrits et peuvent être classés en trois catégories : **1)** des mutations secondaires et tertiaires de l'EGFR, **2)** l'activation de voies de signalisation parallèles alternatives, et **3)** une transformation histologique en carcinome pulmonaire à petites cellules et en carcinome épidermoïde. Lorsque cela est possible, il est recommandé de réaliser une biopsie à un endroit où la maladie progresse afin de déterminer si une mutation pouvant être ciblée par un traitement est présente et d'exclure une transformation histologique, ce qui peut aider à guider le choix d'un traitement de deuxième intention. Lorsqu'elles sont disponibles, les biopsies liquides peuvent également aider à identifier les mutations de résistance, bien qu'elles ne permettent pas d'exclure une transformation histologique.

On observe une amplification de MET chez 10 à 15 % des patients atteints de CPNPC porteurs de mutations de l'EGFR qui progressent sous l'osimertinib en première intention. Elle est souvent considérée comme le mécanisme de résistance le plus fréquent dans ce contexte²⁵. L'amplification de MET entraîne une activation persistante de plusieurs voies de signalisation effectrices communes en aval, indépendamment de la signalisation de l'EGFR. Ces voies de signalisation comprennent les protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK), le transducteur et activateur du signal de transcription (STAT) et la phosphatidylinositol 3-kinase / protéine kinase B (PI3K/AKT)²⁶. L'étude de phase II INSIGHT 2 (NCT03940703) a évalué le tépotinib en association avec l'osimertinib chez des patients atteints d'un CPNPC avec EGFR muté et amplification de MET précédemment traités par l'osimertinib. Les résultats de l'étude ont montré un TRO de 50 % lorsque l'amplification était détectée par hybridation fluorescente *in situ* (FISH) et un TRO de 54,8 % lorsqu'elle était détectée par biopsie liquide. La durée médiane de la réponse pour la détection par FISH ou par biopsie liquide était de 8,5 mois et de 5,7 mois, respectivement²⁷. Bien qu'elle soit plus fréquente après l'utilisation de l'osimertinib en deuxième intention, la mutation C797S dans l'exon 20 est le mécanisme de résistance tertiaire le plus fréquent à l'osimertinib en première intention. Des fusions oncogéniques ont également été reconnues dans 1 à 8 % des cas de résistance acquise à l'osimertinib en première intention. Par exemple, l'association de l'osimertinib et du selpercatinib, un ITK ciblant le RET, a montré un bénéfice clinique chez les patients présentant une fusion du gène *RET* acquise sous osimertinib en première intention, et a conduit à une durée médiane de traitement de 7,4 mois (intervalle : 0,6 à 6,7 mois)²⁸. En outre, des altérations génétiques acquises du cycle cellulaire ont été signalées dans 10 % des cas²⁵.

Si aucun mécanisme de résistance sous-jacent n'est identifié, un régime de chimiothérapie, tel qu'une combinaison de sels de platine et de pemetrexed, est recommandé comme traitement standard de deuxième ligne. L'étude de phase 2 MARIPOSA-2 a été la première à signaler que les associations amivantamab-chimiothérapie et amivantamab-lazertinib-chimiothérapie présentaient une amélioration de la SSP par

rapport à la chimiothérapie seule chez les patients atteints de CPNPC avancé avec EGFR muté et dont la maladie avait progressé sous osimertinib, avec une réduction du risque de progression ou de décès de 52 % pour l'amivantamab-chimiothérapie et de 56 % pour l'amivantamab-lazertinib-chimiothérapie²⁹. Dans un autre essai de phase III, l'ajout de pembrolizumab à la chimiothérapie dans un contexte post-ITK n'a cependant pas montré de bénéfice clinique²⁰. On s'attend à ce que de futurs essais visent à définir plus précisément les stratégies de séquences optimales pour le traitement du CPNPC métastatique porteur de mutations de l'EGFR.

Mutations de l'EGFR dans l'exon 20

Les insertions dans l'exon 20 du gène de l'EGFR sont responsables de 2 à 12 % de toutes les mutations de l'EGFR dans le CPNPC³⁰. Ces mutations sont moins sensibles aux ITK de l'EGFR actuellement approuvés et les taux de réponse à ces thérapies sont généralement assez faibles^{13,31}. L'amivantamab est présentement approuvé après une chimiothérapie de deuxième intention pour les tumeurs présentant ces mutations. L'étude de phase III PAPIILLON, récemment publiée, a cependant montré un avantage significatif de SSP dans cette population avec un traitement de première ligne comprenant l'ajout d'amivantamab à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule (11,4 mois contre 6,7 mois, RRI de 0,4)³². À 18 mois, 31 % des patients du groupe amivantamab-chimiothérapie étaient toujours sans progression, contre 3 % dans le groupe chimiothérapie seule. Le taux de réponse a également été significativement plus élevé (73 % dans le groupe amivantamab-chimiothérapie contre 47 % dans le groupe chimiothérapie). Ces résultats sont prometteurs pour ce sous-groupe de patients; mais les données sur la SG restent cependant immatures. Bien que la norme de soins actuelle consiste généralement à un doublet de sels de platine en première intention, suivi de l'amivantamab en deuxième intention dans les juridictions où il est remboursé, mais les avantages significatifs rapportés dans l'étude PAPIILLON pourraient justifier l'utilisation de la thérapie combinée en traitement de première ligne³³.

Conclusion

En conclusion, les récentes avancées thérapeutiques dans le CPNPC porteur de mutations de l'EGFR ont considérablement amélioré le pronostic de ce sous-groupe de patients atteints de ces types de tumeurs. Ces développements ont également soulevé de nouvelles questions concernant la séquence optimale des traitements et l'utilisation appropriée de l'intensification du traitement. Il s'agit d'une avancée majeure dans le domaine. Les recherches en cours devraient nous apporter des renseignements supplémentaires et il sera intéressant de suivre ces développements de près.

Auteur correspondant

D^r Nicolas Marcoux

Courriel : nicolas.marcoux.1@ulaval.ca

Divulgations des liens financiers

N.M. : Aucun à déclarer.

F.L. : Aucun à déclarer.

S.R. : Aucun à déclarer.

Références

1. Sara Kuruvilla M, Liu G, Syed I, Gwadry-Sridhar F, Sheffield BS, Sachdeva R, et al. EGFR mutation prevalence, real-world treatment patterns, and outcomes among patients with resected, early-stage, non-small cell lung cancer in Canada. *Lung Cancer*. 2022;173:58-66. doi:10.1016/j.lungcan.2022.08.023
2. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-1723. doi:10.1056/NEJMoa2027071
3. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer: updated results from the phase III randomized ADAURA trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(10):1830-1840. doi:10.1200/jco.22.02186
4. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall survival with osimertinib in resected EGFR-mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(2):137-147. doi:10.1056/NEJMoa2304594
5. Yan D. Hope and challenges: immunotherapy in EGFR-mutant NSCLC patients. *Biomedicines*. 2023;11(11). doi:10.3390/biomedicines11112916
6. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Gaffey G, Hochmair M, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1672-1684. doi:10.1056/NEJMoa2304875
7. Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, Iqbal AN, Gadgil SM, Girshman J, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Ann Oncol*. 2019;30(5):839-844. doi:10.1093/annonc/mdz077
8. Tsuboi M, Weder W, Escrú C, Blakely C, He J, Dacic S, et al. Neoadjuvant osimertinib with/without chemotherapy versus chemotherapy alone for EGFR-mutated resectable non-small-cell lung cancer: NeoADAURA. *Future Oncol*. 2021;17(31):4045-4055. doi:10.2217/fon-2021-0549
9. Lu S, Casarini I, Kato T, Cobo M, Özgüroğlu M, Hodge R, et al. Osimertinib maintenance after definitive chemoradiation in patients with unresectable EGFR mutation positive stage III non-small-cell lung cancer: LAURA trial in progress. *Clin Lung Cancer*. 2021;22(4):371-375. doi:10.1016/j.clc.2020.11.004
10. Jung HA, Ku BM, Kim YJ, Park S, Sun JM, Lee SH, et al. Longitudinal monitoring of circulating tumor DNA from plasma in patients with curative resected stages I to IIIa EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2023;18(9):1199-1208. doi:10.1016/j.jtho.2023.05.027
11. Franz S, Seresini G, Borella P, Raviele PR, Bonitta G, Croci GA, et al. Liquid biopsy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis of state-of-the-art and future perspectives. *Front Genet*. 2023;14:1254839. doi:10.3389/fgene.2023.1254839
12. Lamb YN. Osimertinib: a review in previously untreated, EGFR mutation-positive, advanced NSCLC. *Target Oncol*. 2021;16(5):687-695. doi:10.1007/s11523-021-00839-w
13. Harrison PT, Vyse S, Huang PH. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. *Semin Cancer Biol*. 2020;61:167-179. doi:10.1016/j.semcancer.2019.09.015
14. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50. doi:10.1056/NEJMoa1913662
15. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-125. doi:10.1056/NEJMoa1713137
16. Li WY, Zhao TT, Xu HM, Wang ZN, Xu YY, Han Y, et al. The role of EGFR mutation as a prognostic factor in survival after diagnosis of brain metastasis in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):145. doi:10.1186/s12885-019-5331-z
17. Kelly WJ, Shah NJ, Subramaniam DS. Management of brain metastases in epidermal growth factor receptor mutant non-small-cell lung cancer. *Front Oncol*. 2018;8:208. doi:10.3389/fonc.2018.00208
18. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JC, Yanagitani N, Kim SW, et al. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(21):1935-1948. doi:10.1056/NEJMoa2306434

19. Cho BC, Felip E, Spira AI, Girard N, Lee J, Lee S, et al. Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): primary results from MARIPOSA, a phase III, global, randomized, controlled trial. *Annals of Oncology*. 2023;34:S1254-S1335. doi:10.1016/annonc/annonc1358
20. Yang JC-H, Lee DH, Lee J-S, Fan Y, Marinis Fd, Okamoto I, et al. Pemetrexed and platinum with or without pembrolizumab for tyrosine kinase inhibitor (TKI)-resistant, EGFR-mutant, metastatic nonsquamous NSCLC: phase 3 KEYNOTE-789 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(17_suppl):LBA9000-LBA9000. doi:10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9000
21. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, Schuler M, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):830-838. doi:10.1016/s1470-2045(15)00026-1
22. Miura S, Tanaka H, Misumi T, Yoshioka H, Kurata T, Tokiko T, et al. Afatinib versus chemotherapy for treatment-naïve non-small cell lung cancer with a sensitizing uncommon epidermal growth factor receptor mutation: a phase III study (ACHILLES/TORG1834). *Annals of Oncology*. 2023;32:S1310-S1311. doi:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.067
23. Bar J, Peled N, Schokrpur S, Wolner M, Rotem O, Girard N, et al. UNcommon EGFR Mutations: International Case Series on Efficacy of Osimertinib in Real-Life Practice in First-Line Setting (UNICORN). *J Thorac Oncol*. 2023;18(2):169-180. doi:10.1016/j.jtho.2022.10.004
24. Cho JH, Lim SH, An HJ, Kim HH, Park KU, Kang EJ, et al. Final overall survival analysis of osimertinib for patients with NSCLC harboring uncommon EGFR mutations (KCSG-LU15-09). *Journal of Thoracic Surgery*. 2023;18(11). doi:https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.206
25. Leonetti A, Sharma S, Minari R, Perego P, Giovannetti E, Tiseo M. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2019;121(9):725-737. doi:10.1038/s41416-019-0573-8
26. Coleman N, Hong L, Zhang J, Heymach J, Hong D, Le X. Beyond epidermal growth factor receptor: MET amplification as a general resistance driver to targeted therapy in oncogene-driven non-small-cell lung cancer. *ESMO Open*. 2021;6(6):100319. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100319
27. Kim TM, Guarneri V, Jye VP, Yang J-J, Wislez M, Huang C, et al. Tepotinib + osimertinib in EGFR-mutant NSCLC with MET amplification following 1L osimertinib: INSIGHT 2 primary analysis. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023;18(11):S94. doi:https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.106
28. Rotow J, Patel J, Hanley M, Yu H, Goldman H, Nechustan H, et al. Combination osimertinib plus selpercatinib for EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) with acquired RET fusions. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(3):S230. doi:https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.01.150
29. Passaro A, Cho BC, Wang Y, Melosky B, Califano R, Lee S-H, et al. Amivantamab plus chemotherapy (with or without lazertinib) vs chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC after progression on osimertinib: MARIPOSA-2, a phase III, global, randomized, controlled trial. *Annals of Oncology*. 2023;34:S1307. doi:https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.063
30. Pan B, Liang J, Shi H, Rao K, Guo W, Zhan C. Epidemiological characteristics and therapeutic advances of EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2023;14(33):3247-3258. doi:10.1111/1759-7714.15127
31. O'Sullivan DE, Jarada TN, Yusuf A, Hu LXY, Gogna P, Brenner DR, et al. Prevalence, treatment patterns, and outcomes of individuals with EGFR positive metastatic non-small cell lung cancer in a Canadian real-world setting: a comparison of exon 19 deletion, L858R, and exon 20 insertion EGFR mutation carriers. *Curr Oncol*. 2022;29(10):7198-7208. doi:10.3390/curroncol29100567
32. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *N Engl J Med*. 2023;389(22):2039-2051. doi:10.1056/NEJMoa2306441
33. Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, 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(30):3391-3402. doi:10.1200/jco.21.00662

**Inscrivez-vous aux prochains numéros
numériques ou imprimés à
catalytichealth.com/cot**

**Cherchez-vous d'en plus?
Tous les numéros de Canadian Oncology Today
sont disponibles en ligne à
canadianoncologytoday.com**

