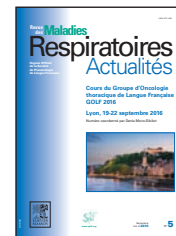




Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## TRAITEMENTS

# Les cancers bronchiques non à petites cellules EGFR-mutés

Non small cell lung cancer with EGFR mutation

**S. Baldacci, A. Cortot\***

*CHU Lille, Université Lille, Service de Pneumologie et Oncologie Thoracique, Lille, F-59000*

### MOTS CLÉS

Mutations EGFR ;  
Traitements ciblés

### Résumé

Depuis la découverte des mutations de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) en 2004, la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) porteurs de ce type de mutations s'est rapidement éloignée de celle des autres CBNPC. Les CBNPC EGFR-mutés se distinguent tout d'abord par une carcinogenèse différente de celle des cancers liés au tabac, et par une épidémiologie très spécifique, caractérisée par une fréquence plus élevée chez les non-fumeurs, les femmes, les sujets d'origine asiatique et dans les adénocarcinomes. Le traitement des CBNPC EGFR-mutés repose sur les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) qui ont démontré leur supériorité à la chimiothérapie. En France, trois TKI sont actuellement disponibles en 1<sup>re</sup> ligne, le géfitinib, l'erlotinib et l'afatinib. Le profil de tolérance de ces médicaments est bon, marqué principalement par les éruptions cutanées acnéiformes et les diarrhées. La stratégie en cas de progression sous TKI dépend largement de la mise en évidence de la mutation de résistance T790M, sur une nouvelle biopsie tumorale ou dans le sang. Des TKI de 3<sup>e</sup> génération tels l'osimertinib ont démontré leur efficacité malgré la présence de cette mutation T790M. Des stratégies de traitement local peuvent également être envisagées en cas de progression localisée. De nombreuses questions demeurent, concernant notamment le traitement en cas de mutation rare, la place optimale des TKI de 3<sup>e</sup> génération et les futures associations thérapeutiques. Cette synthèse abordera ces différents aspects des cancers bronchiques EGFR-mutés.

© 2016 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : alexis.cortot@chru-lille.fr (A. Cortot)

**KEYWORDS**

EGFR mutation;  
Targeted therapies;  
Resistance mutations;  
T790M

**Summary**

Since the discovery of Epidermal Growth Factor Receptor mutations in 2004, the treatment of EGFR-mutated non small cell lung cancers (NSCLC) has rapidly moved away from that of other NSCLC. EGFR-mutated NSCLC are characterized by a different carcinogenesis compared to tobacco-related cancers and a different epidemiology, with an increased frequency of EGFR mutations in never smokers, women, Asians and adenocarcinoma. Treatment of EGFR-mutated NSCLC relies on tyrosine kinase inhibitors (TKI) that demonstrated superiority over chemotherapy. In France, 3 TKI are available as first-line therapy including gefitinib, erlotinib and afatinib. The toxicity profile of these TKI is good, with skin rash and diarrhea being the most frequent adverse events. Therapeutic strategy in case of progression on EGFR TKI depends on the detection of a T790M resistance mutation, which can be found either in tumor tissue or liquid biopsies. Third-generation TKI such as osimertinib have shown activity in T790M positive NSCLC. Local treatments may also be proposed in case of local progression. Several questions remain unanswered, regarding treatment of NSCLC with rare EGFR mutations, optimal sequence for third-generation TKI and innovative combinations. This review will address all these aspects of EGFR-mutated NSCLC.

© 2016 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Le récepteur EGFR**

EGFR (aussi appelé HER1) est un récepteur tyrosine kinase (RTK) appartenant à la famille HER, elle-même composée de 4 membres (HER ou ERBB 1 à 4). Ces quatre récepteurs, partagent une structure identique, avec un domaine extra-cellulaire capable de fixer certains ligands (sauf HER2 qui n'a pas de ligand connu), un domaine transmembranaire et un domaine intra-cellulaire porteur d'une activité kinase (sauf pour HER3 qui ne possède pas de kinase). Après liaison d'un ligand, EGFR s'homodimérise ou s'hétérodimérise avec un autre RTK, ce qui permet la transphosphorylation de ses résidus tyrosine. Les principales voies de signalisation sous-jacentes à EGFR sont la voie PI3kinase-Akt-mTOR qui favorise la survie cellulaire, et la voie des MAP-kinases (passant successivement par RAS, RAK, MEK puis ERK) qui favorise la prolifération cellulaire. EGFR comme les autres membres de la famille HER est exprimé par les cellules épithéliales pulmonaires normales. Son expression est également observée dans la très grande majorité des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC). Cependant la simple détection de ce récepteur en immuno-histochimie, n'a pas de valeur pronostique claire, et ne permet pas de prédire la réponse aux inhibiteurs de tyrosine kinase d'EGFR (ITK-EGFR). Des amplifications ou de hauts degrés de polysomie d'EGFR peuvent être observés dans environ 40 % des CBNPC mais là encore, ils ne permettent pas de prédire la réponse aux ITK-EGFR [1,2].

Les mutations EGFR ont été découvertes simultanément par deux équipes en 2004 [3,4]. Il s'agit de mutations survenant exclusivement dans le domaine tyrosine kinase d'EGFR, codé par les exons 18 à 21 [5]. Deux de ces altérations représentent 90 % de l'ensemble des mutations d'EGFR dans les CBNPC (on parle de « hotpots ») : les délétions dans l'exon 19, emportant systématiquement la séquence d'acides aminés LREA (leucine, arginine, glutamate, alanine), et la substitution L858R dans l'exon 21. Les autres altérations décrites sont des mutations dans les exons 18 (notamment substitutions G719X, environ 3 % de toutes les mutations EGFR), 20 (substitution T790M, 2 %, souvent associée à la présence d'une autre mutation),

21 (substitution L861Q, 2 %) et les insertions dans l'exon 20 (5 %). On notera que la fréquence de la mutation T790M, avant tout traitement, peut varier de 2 à 70 % en fonction de la sensibilité de la technique de détection utilisée. Les mutations EGFR sont en règle générale mutuellement exclusives de la présence d'altérations dans d'autres *drivers* oncogéniques comme ALK, KRAS, ERBB2, ou BRAF [6,7]. Elles ont également pour conséquence une activation constitutive de la kinase d'EGFR, indépendante de la liaison de son ligand. Ceci induit une activation des voies sous-jacentes, notamment des voies PI3Kinase-Akt et des MAP-Kinases, aboutissant à un signal excessif et incontrôlé de survie et de prolifération cellulaire, à l'origine du phénotype transformant et de la croissance tumorale. Parallèlement à ce phénomène d'addiction à l'oncogène, la présence d'une mutation EGFR est généralement associée à un phénomène de talon d'Achille : la perte d'expression ou l'inhibition de l'activité kinase d'EGFR entraînent une inhibition des voies sous-jacentes, un arrêt de la prolifération cellulaire et une fonte tumorale. Toutes les mutations EGFR n'ont cependant pas les mêmes conséquences fonctionnelles : les délétions dans l'exon 19, les substitutions L858R, G719X et L861Q sont associées à une sensibilité aux ITK-EGFR, alors que la substitution T790M et les insertions dans l'exon 20 sont associées à une résistance aux ITK-EGFR.

En France, les mutations EGFR sont détectées chez 10-12 % des patients atteints de CBNPC [8]. Elles sont retrouvées presque exclusivement dans les tumeurs de type non épidermoïdes et observées plus fréquemment chez les non-fumeurs, les femmes, et les patients d'origine asiatique. Cependant, ces critères cliniques ne sont pas suffisamment prédictifs de la présence d'une mutation EGFR. Par exemple, écarter les hommes et les fumeurs d'une recherche systématique de mutation EGFR conduirait à manquer 57 % des patients porteurs d'une mutation EGFR [9]. C'est pourquoi une recherche systématique de mutation EGFR est recommandée dans les CBNPC non épidermoïdes avancés quel que soit le statut tabagique, le sexe ou l'origine ethnique du patient.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5725329>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5725329>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)