Cas clinique interactif CBNPC avec addiction oncogénique

Matteo Giaj Levra, MD, PhD

Oncologie Thoracique - CHU de Grenoble

mgiajlevra@chu-grenoble.fr

@matteogl1981

Conflit d’interet

- **Personal financial interests:**
  - Astra-Zeneca, Bristol-Myers Squibb, F. Hoffmann–La Roche Ltd, Novartis, MSD, Novartis, Hospira, Amgen

- **Institutional financial interests:**
  - Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb

- **No other conflicts of interest**

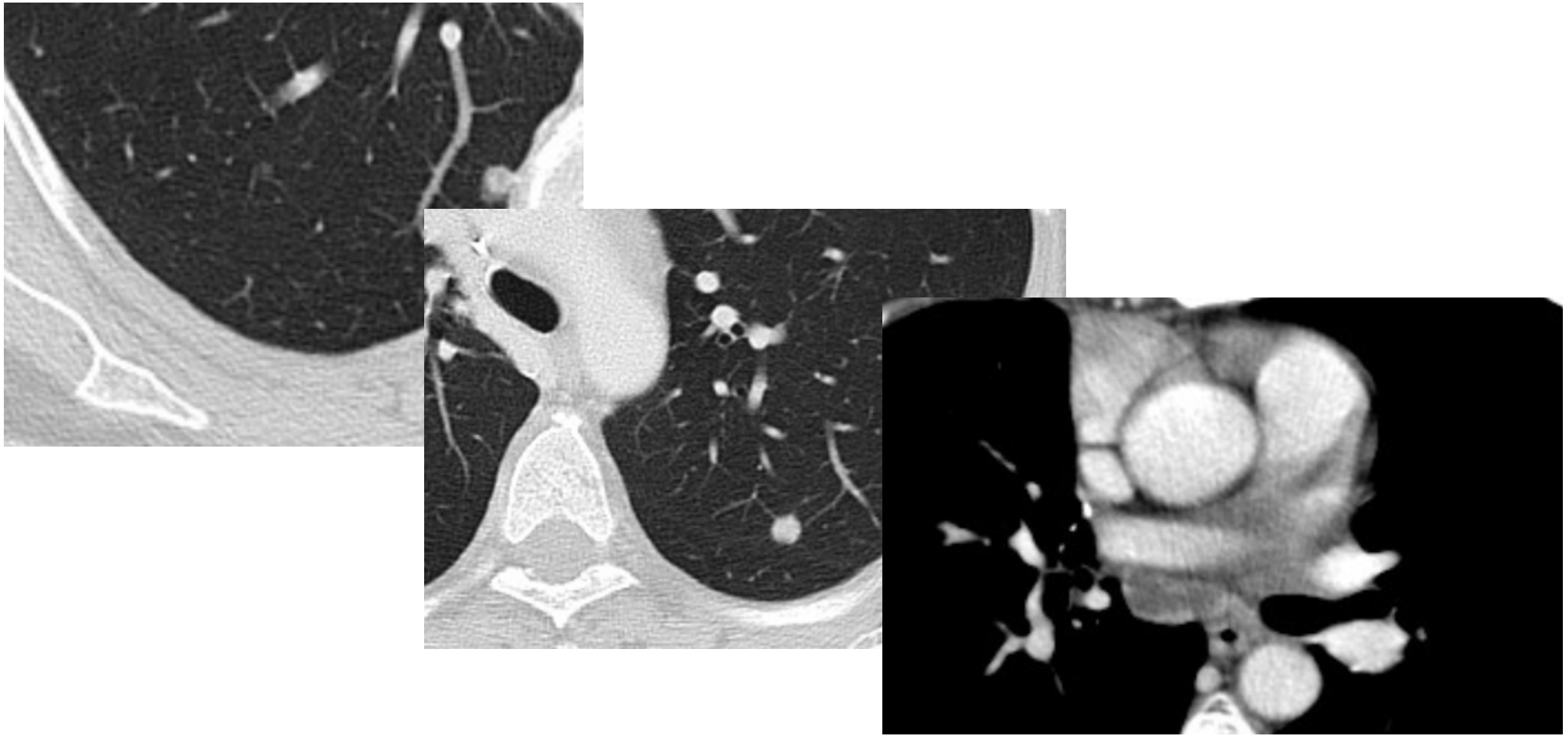
Cas Clinique

Mme M.C. 56 ans
Excellent état général, ECOG PS 0
Absence exposition tabagique active (tabagisme passif durant son enfance)

- ✓ **Antécédents**: appendicectomie; hernie hiatale avec ulcère gastro duodénal; kyste tendineux de la main gauche et du pied gauche

- ✓ **Anamnèse**:
  - ✓ Avril 2012: lobectomie supérieure droite - adénocarcinome bronchique pT2N0M0 (adénocarcinome d'architecture acineuse et également micro papillaire)

  - ✓ Octobre 2013: apparition de nodule infra centimétrique un du lobe moyen et deux du lobe supérieur gauche évoluant en taille sur un scanner en février 2014



EBUS (31.03.14)

COMMENTAIRE :
Visualisation d'une zone hypo-dense mal systématisée de 15 mm sous carénaire avec 2 zones kystiques sans flux doppler en topographie sous carénaire.

CONCLUSION:
Adénopathie totalement envahie et remaniée par un **adénocarcinome acineux**. Le matériel carcinomateux étant évalué à 80 % du matériel, une demande de biologie moléculaire pour recherche de mutation génique est en cours.

Statut mutationnel du gène EGFR

EGF récepteur exon 18 :	Sauvage
EGF récepteur exon 19 :	Sauvage
EGF récepteur exon 20 :	Sauvage
EGF récepteur exon 21 :	Muté
Type de mutation	c.2573T>G ; p.Leu858Arg

Question 1

En raison des résultats des examens, quel traitement privilégier?

a) Chimiothérapie par sel de platine et pemetrexed

b) Résection atypique des nodules pulmonaires

c) EGFR ITK

d) Inclusion dans un essai thérapeutique

e) c + d

EGFR ITKs vs chimiothérapie

Trial	Comparator	TKI	Patients	mPFS (months)	PFS HR	mOS	OS HR	PFS HR (95%) BM+	> G3 toxicity (%)
LUX-3	Cis/Pem	**Afatinib**	345	**/***13.6 vs 6.9; p < 0.0001	0.47	**/***33.3 vs 21.1; p < 0.0015	0.54	NR	49%
LUX-6	Cis/Gem	**Afatinib**	364	11 vs 5.6; p < 0001	0.28	**/***31.4 vs 18.4; p < 0.023	0.64	NR	36%
LUX-7	Gef	**Afatinib**	319	*11 vs 10.9; p = 0.017	0.73	27.9 vs 24.5; p = 0.2580	0.86	0.76 (0.41-1.44)	31 vs 18
FLAURA	Gef/Erl	**Osimertinib**	556	*18.9 vs 10.2; p < 0.001	0.46	NR	NR	0.47 (0.3-0.74)	18 vs 28
ARCHER 1050	Gef	**Dacomitinib**	452	**14.7 vs 9.2; p < 0.0001	0.59	34.1 vs 26.8; p = 0.0438	0.76	NA	42 vs 9.3
IPASS	Carbo/Taxol	**Gefitinib**	1217	&9.5 vs 6.3; p < 0.001	0.48	^18.6 vs 17.3	0.91	NR	33
EURTAC	Cis-Carbo/Doce-Gem	**Erlotinib**	173	9.7 vs 5.2; p < 0.001	0.37	NR	NR	NR	46

* = investigator assessment; ** = blinded independent review committee (BIRC); *** = *EGFR exon 19*; & = EGFR-positive patients only; ^ = ITT population.
Abbreviations: mPFS, median progression-free survival; HR, hazard ratio; mOS, median overall survival; BM+, patients with brain metastases; G3, grade 3; cis, cisplatin; pem, pemetrexed; NR, not reported; Gem, gemcitabine; Gef, Gefitinib; Erl, erlotinib; NA, not applicable; Carbo, carboplatin; doce, docetaxel.

Castillero IASCL 2018

EGFR ITK vs EGFR ITK

Auteur, étude (REF)	Ligne	Population	Molécules (effectif dans le bras)	Médiane de SSP (mois)	*Hazard ratio* pour la SSP (IC95%), P Value	Médiane de SG (mois)	*Hazard ratio* pour la SG (IC95%), P Value
Yang, CTONG (51)	1	Mt dans Exon 19 Exon 21	Gefitinib (N=128) Erlotinib (N=128)	10,4 13,0	0,81 (0,62-1,05), P=NR	20,1 22,9	0,84 (0,63–1,13), P=0,250
Paz-Ares, LUX-LUNG 7 (52)	1	Mt dans Exon 19 Exon 21	Afatinib (N=146) Gefitinib (N=151)	11,0 10,9	0,74 (0,57–0,95), P=0,0178	27,9 24,5	0,86 (0,66–1,12), P=0,258
Wu, ARCHER 1050 (53,54)	1	Mt dans Exon 19 Exon 21	Dacomitinib (N=227) Gefitinib (N=225)	14,7 9,2	0,59 (0·47-0·74), P<0,0001	34,1 26,8	0,760 (0,582-0,993), P=0,044
Ramalingam, ARCHER 1009 & A7471028 (analyse groupée) (55)	2	Mt dans Exon 19 Exon 21	Dacomitinib (N=66+53) Erlotinib (N=55+48)	10,9 9,6	0,815 (0,542–1,224), P=0,320	26,6 24,1	0,958 (0,596–1,538), P=0,861
Urata, WJOG 5108L (56)	2	Tous statut *EGFR* (MT 71,7%)*.	Erlotinib (N=198) Gefitinib (N=203)	10,0 8,3	1,093 (0,879-1,358), P=0,424	26,5 31,4	1,189 (0,900-1,570), P=0,221

*L'analyse ne porte que sur les *EGFR* mutés. NR : Non rapporté.

D'apres Referentiels AURA 2019

Référentiels AURA 2019

Le traitement de 1ère ligne, quel que soit le statut PDL1, repose sur une thérapie ciblée orale :

- **afatinib 40mg/j**
- **erlotinib 150mg/j**
- **gefitinib 250mg/j**
- **osimertinib 80mg/j lorsque ce dernier sera remboursé en France dans cette indication.**
- **osimertinib 80mg/j à privilégier chez les patients atteints de métastases cérébrales lorsqu'il sera remboursé en France dans cette indication.**

D'apres Referentiels AURA 2019

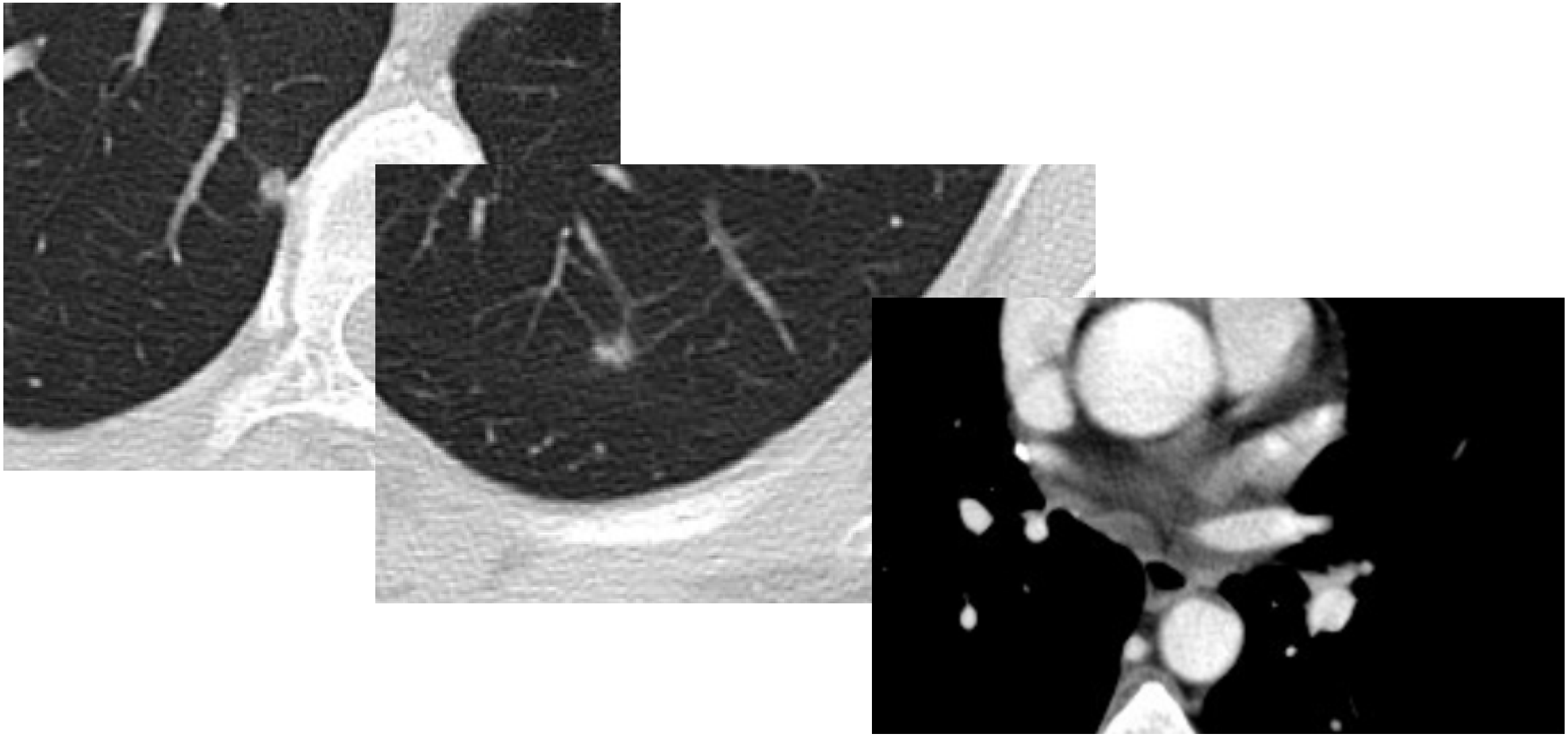
Traitement 1ere ligne

- ✓ 16.05.14: début traitement par **Erlotinib 150 mg/jour + anti c-Met/Placebo**

- ✓ **Toxicité:**
  - ✓ Xérosis mains et pieds
  - ✓ Folliculite et éruption acnéiforme
  - ✓ Diarrhées

- ✓ Réponse partielle au traitement selon critères RECIST

Scanner 08 juillet 2014



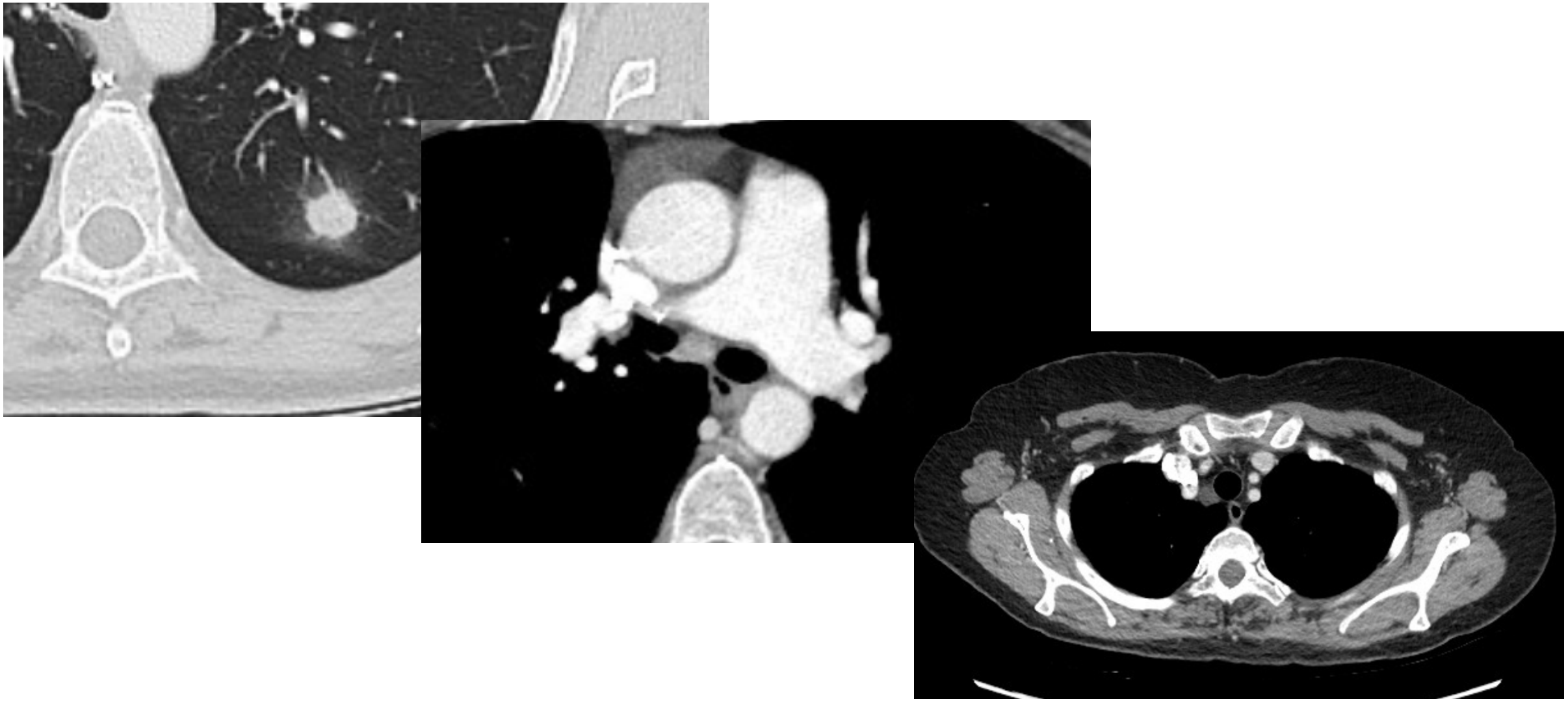
Traitement 1ere ligne

- ✓ 05.16: progression de la maladie auprès du BIRC (blinded independent radiology commitee)

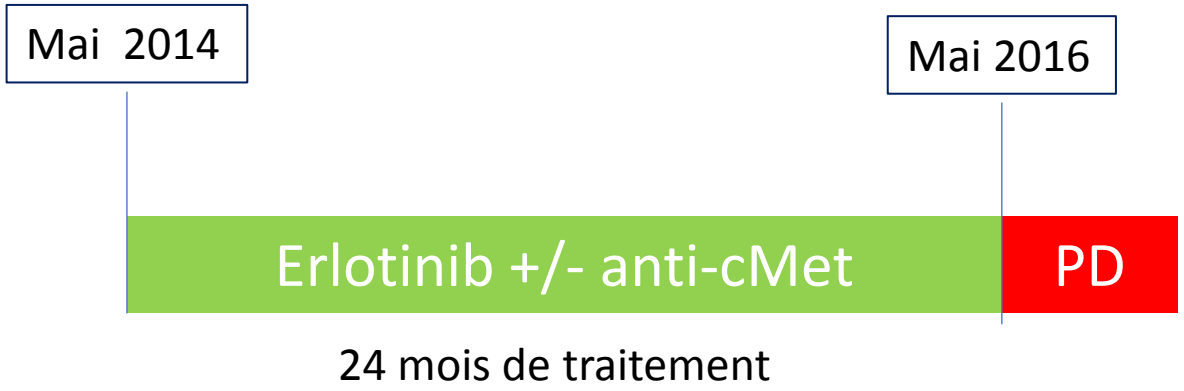
- ✓ Patiente toujours en très bon état général, PS: 0
- ✓ Asymptomatique

- ✓ Bonne tolérance à l'erlotinib

Scanner 10 mai 2016



Histoire de la maladie



Question 2

Que proposeriez-vous ?

a) Chimiothérapie par sel de platine et pemetrexed

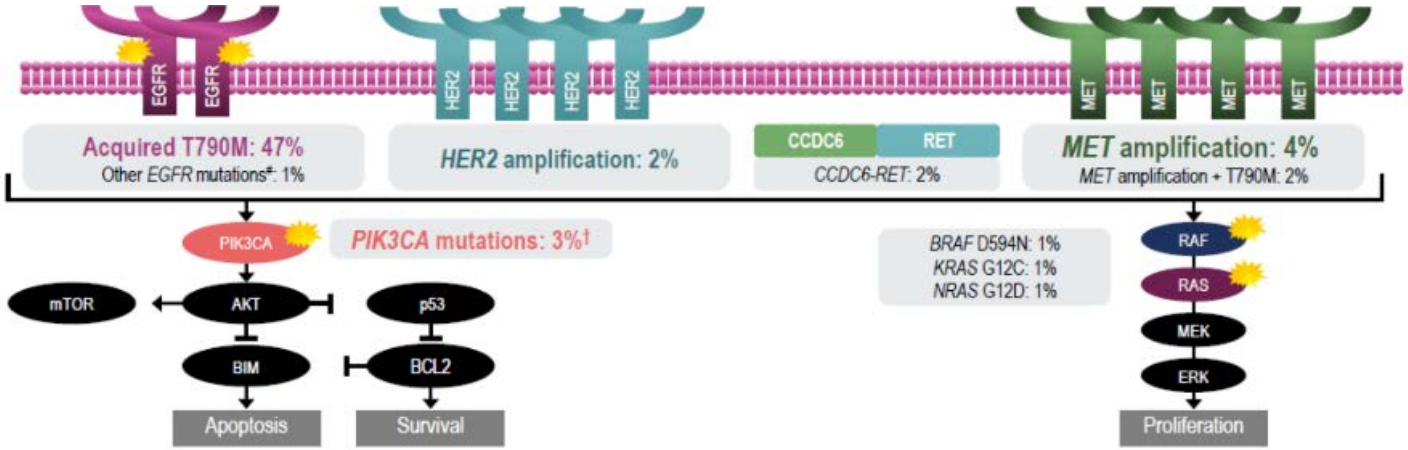
b) Rebiopsie

c) Poursuite de l'erlotinib

d) Nivolumab

e) Docetaxel

Mécanisme de résistance EGFR ITK

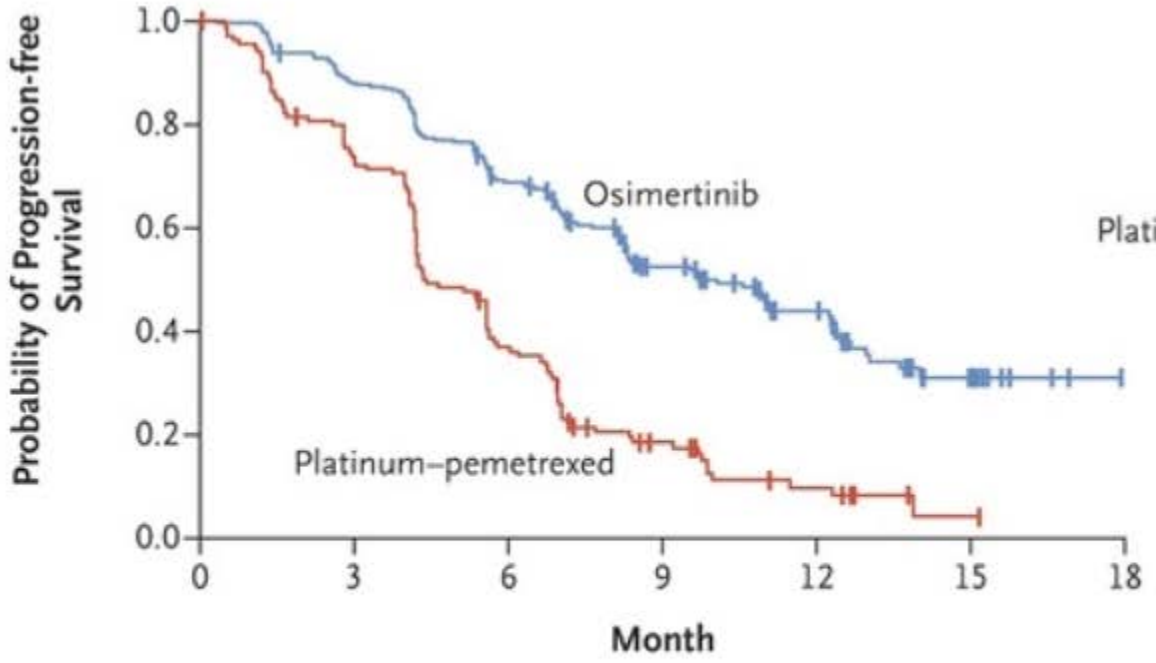


Mécanismes de résistance aux ITK 1G

- EGFR T790M
- Met amplification
- Her2 amplification

Ramalingam et al ESMO 2018

Osimertinib in T790M adenocarcinoma



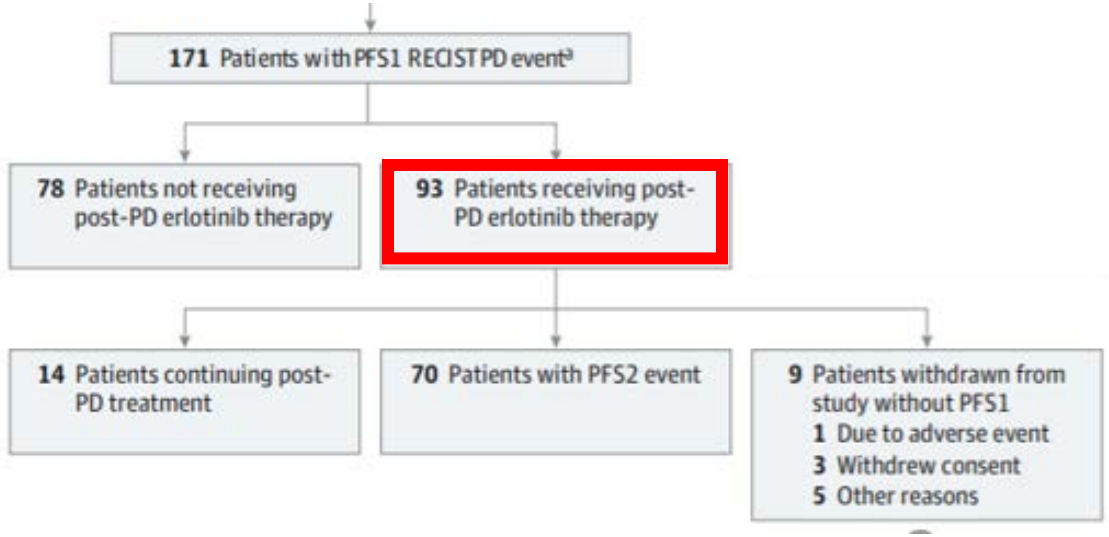
No. at Risk							
Osimertinib	279	240	162	88	50	13	0
Platinum–pemetrexed	140	93	44	17	7	1	0

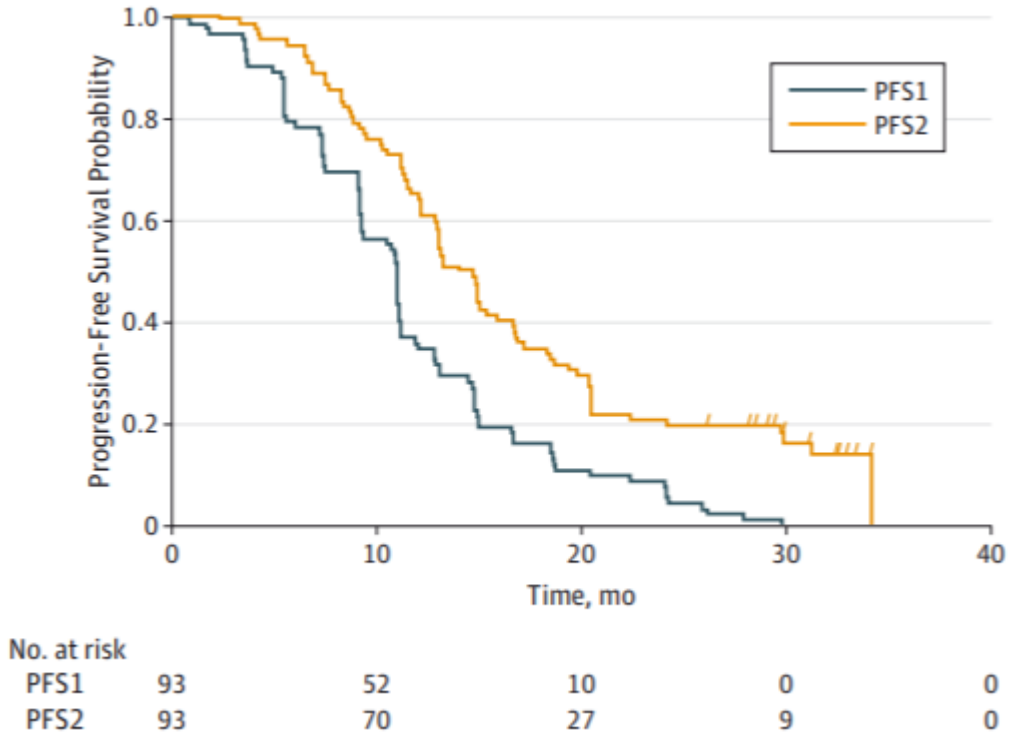
	No. of Patients	Median Progression-free Survival
		mo (95% CI)
Osimertinib	279	10.1 (8.3–12.3)
Platinum–pemetrexed	140	4.4 (4.2–5.6)

Hazard ratio for disease progression or death, 0.30 (95% CI, 0.23–0.41)
P<0.001

Mok et al NEJM 2017

Poursuivre le même traitement?





- ✓ PFS1 médiane des patients qui ont reçu un traitement au-delà de la progression était de 11,0, ce qui donne une différence entre PFS1 et PFS2de **3,1 mois**
- ✓ La SG médiane chez ces patients était de **33,6 vs 22,5 mois**

Park et al JAMA 2015

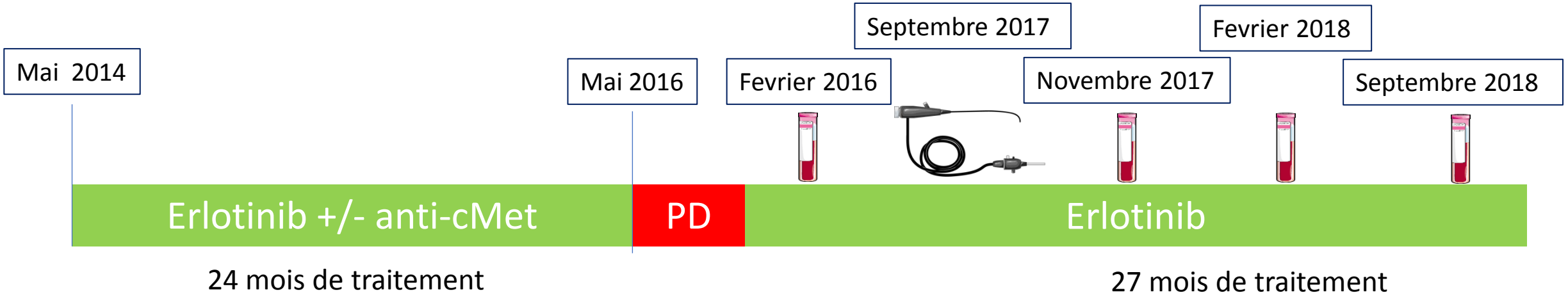
Référentiels AURA 2019

En cas de progression sous ITK de 1ère ou 2ème génération: il est recommandé de rechercher une mutation T790M sur ADN circulant.

- En l'absence de détection de mutation T790M ou en cas d'indisponibilité, il est recommandé de **re-biopsier** (avec analyse moléculaire) le patient à la recherche du mécanisme de résistance.

OPTIONS : En cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre l'ITK avec une réévaluation précoce.

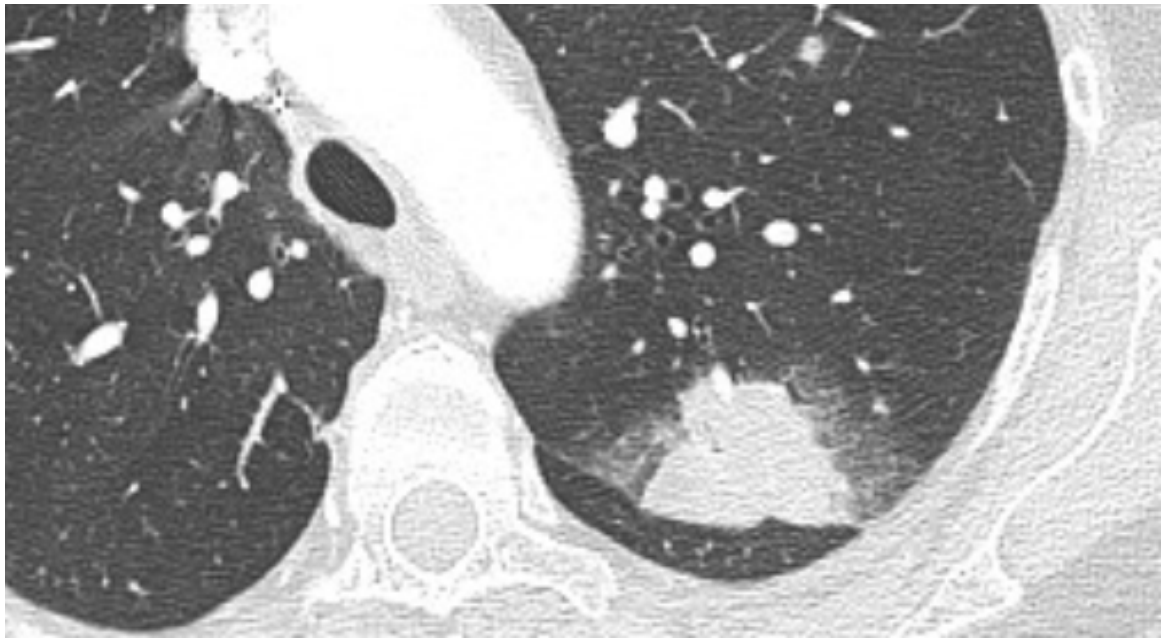
Histoire de la maladie



ADN tumoral circulant: présence de la mutation de l'exon 21 pas T790M

Adénopathie remaniée par une nécrose carcinomateuse et un adénocarcinome. L'importante de la nécrose du matériel et la rareté des cellules ou massifs carcinomateux paraissent compromettre la recherche de mutation génique

Scanner 18 Septembre 2018



Question 3

Que proposeriez-vous ?

a) Chimiothérapie par sel de platine et pemetrexed

b) Poursuite de l'erlotinib

c) Nouvelle biopsie

d) Nivolumab

e) Docetaxel

Référentiels AURA 2019

En cas de progression sous ITK de 1ère ou 2ème génération: il est recommandé de rechercher une mutation T790M sur ADN circulant.

- En l'absence de détection de mutation T790M ou en cas d'indisponibilité, il est recommandé de **re-biopsier** (avec analyse moléculaire) le patient à la recherche du mécanisme de résistance.
- Le traitement recommandé en cas de mutation *EGFR* T790M documentée à la progression chez un patient sous ITK de 1ère ou 2ème génération est l'osimertinib 80mg/j.

OPTIONS : En cas de progression lente et peu symptomatique, il est possible de poursuivre l'ITK avec une réévaluation précoce.

Biopsie 8 Octobre 2018

ANALYSES MOLECULAIRES EN ONCOLOGIE

Code échantillon 18M01251 (18A13396)
Type échantillon Biopsie

Statut mutationnel du gène EGFR
EGF récepteur exon 18 : Sauvage
EGF récepteur exon 19 : Sauvage
EGF récepteur exon 20 : Muté
Type de mutation c.2369C>T;p.(Thr790Met)
EGF récepteur exon 21 : Muté
Type de mutation c.2573T>G;p.(Leu858Arg)

!!!!!!

Statut mutationnel du gène K-RAS
KRAS Exon 2 Sauvage
KRAS Exon 3 Sauvage
KRAS Exon 4 Sauvage

Statut mutationnel du gène BRAF
BRAF Exon 15 Sauvage

Statut mutationnel du gène ERBB2
ERBB2 Exon 20 Sauvage

Commentaire :
Détection de la mutation L858R du gène EGFR comme dans les prélèvements analysés antérieurement, associée à la mutation de résistance T790M et à une mutation du gène CTNNB1 [c.110C>T; p.Ser37Phe)]. La mise en évidence des deux mutations du gène EGFR permet d'envisager un traitement avec un TKI de troisième génération.

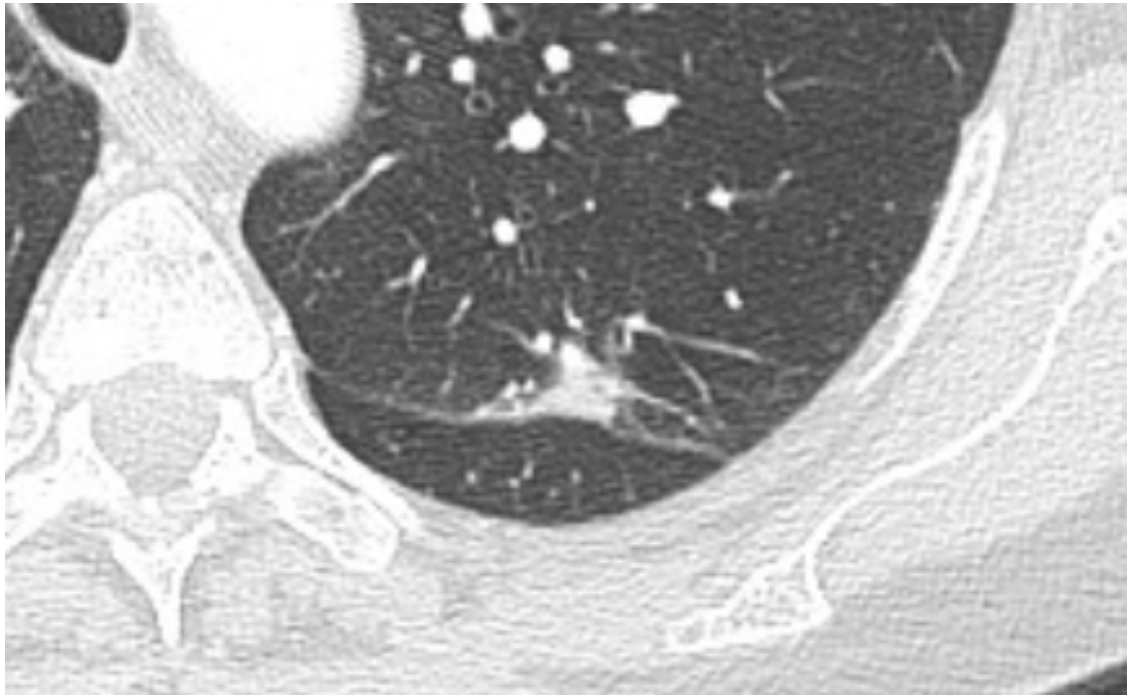
Traitement 2eme ligne

- ✓ 26.10.18: début traitement par **Osimertinib 80 mg/jour**

- ✓ **Toxicité:**
  - ✓ Aucune

- ✓ Réponse partielle au traitement selon critères RECIST

Scanner 18 Septembre 2018



Merci pour votre attention