

# Prise en charge des patients EGFR mutés : peut-on rester simple ?

Les mutations de l'EGFR sont multiples : activatrices (prédictives d'une sensibilité aux TKI EGFR) ou prédictives d'une résistance (*de novo* ou secondaire). La recherche de ces mutations doit être systématique chez tous les patients atteints d'adénocarcinome bronchique de stade avancé, quel que soit le statut tabagique du patient.

## Les résultats des essais et les questions posées

### La première ligne

Les résultats de huit études randomisées comparant un TKI EGFR (gefitinib, erlotinib, afatinib) à une chimiothérapie en 1<sup>re</sup> ligne, chez des patients dont la tumeur est positive pour une des mutations activatrices de l'EGFR, ont des résultats similaires ; ils démontrent une amélioration de la survie sans progression (SSP), cependant sans augmentation de la survie globale (SG), en partie vraisemblablement en raison d'un taux de *cross over* élevé dans toutes les études.

### Doit-on alors les utiliser en 1<sup>re</sup> ligne à la place de la chimiothérapie ?

Les arguments en faveur de cette stratégie sont multiples : les taux de réponse et la durée de réponse sont plus élevés, au prix d'une toxicité moindre. Un argument supplémentaire est apporté par une étude prospective récente qui montre que 75 % des réponses radiologiques sont observées après seulement 15 jours de traitement, ce qui peut représenter un avantage chez des patients symptomatiques<sup>(1)</sup>.

### Toutes les mutations sont-elles égales ?

L'analyse poolée des essais LUX-Lung 3 et 6 montre que l'afatinib en 1<sup>re</sup> ligne prolonge significativement la survie globale (31,7 mois) chez les patients avec une délétion de l'exon 19 par rapport à une chimiothérapie à base de platine, mais pas chez ceux ayant une mutation L858R<sup>(2)</sup>. Une analyse rétrospective sur sous-groupe de l'étude NEJ 002 a suggéré qu'en cas de mutations mineures (L861Q, G719X), le gefitinib semblait moins efficace que la chimiothérapie<sup>(3,4)</sup>.

### Une tumeur « négative » pour une des mutations activatrices de l'EGFR est-elle vraiment négative ?

Il semble exister des discordances spatiales du statut EGFR : en utilisant une même technique de biologie moléculaire, il a été observé des cas de dissociation du statut EGFR selon que l'analyse était faite sur la tumeur, sur une métastase ganglionnaire, ou sur une métastase extra-thoracique. Selon une analyse poolée récente portant sur un total de 707 patients atteints d'adénocarcinome de stades avancés, il existe un taux de discordance spatiale du statut EGFR de 12 % entre le T et le N<sup>(5)</sup>.

Il existe différentes techniques de biologie moléculaire pour mettre en évidence les mutations activatrices de l'EGFR, de sensibilités différentes. Une tumeur considérée comme négative avec une technique donnée peut s'avérer positive

avec une technique plus sensible. L'élément important à considérer est que même dans ces cas où seule la technique la plus sensible a pu mettre en évidence la présence de mutation activatrice de l'EGFR, la tumeur reste sensible aux TKI EGFR<sup>(6)</sup>.

Ces deux notions impliquent qu'en pratique quotidienne, en cas de tumeur apparemment pan négative (aucune anomalie moléculaire *driver* mise en évidence), chez certains patients atteints d'adénocarcinome de stade IV, l'omission d'un TKI EGFR dans la séquence thérapeutique (en 2<sup>e</sup> ligne ou au-delà) pourrait constituer une perte de chance.

En synthèse, il n'y a pas beaucoup de changement dans la prise en charge initiale des patients mutés EGFR et il est légitime d'utiliser un TKI EGFR en 1<sup>re</sup> ligne. Les résultats en SG de l'essai comparant l'erlotinib seul à son association au bevacizumab sont en attente ; ils sont en faveur de l'association quant à la SSP mais il faudra prendre en compte le taux élevé d'hypertension artérielle, que l'on ne sait pas interpréter actuellement<sup>(7)</sup>.

### Une question complexe : la résistance secondaire

La définition de la résistance secondaire selon Jackman comporte 4 critères<sup>(8)</sup> (voir encadré ci-dessous).

#### Critères de la résistance secondaire

- Traitement préalable par TKI-EGFR.
- Une des deux conditions suivantes :
  - tumeurs positive pour une mutation activatrice (exon 19, L858R, G719X, L861Q, ...);
  - bénéfice objectif d'un traitement par TKI EGFR :
    - \* réponse partielle ou complète documentée (RECIST ou OMS), ou
    - \* bénéfice clinique significatif et durable (> 6 mois) (maladie stable selon critères RECIST ou OMS) après le début du gefitinib ou de l'erlotinib.
- Progression systémique (RECIST ou OMS) sous traitement par gefitinib ou erlotinib au cours des 30 derniers jours.
- Pas de traitement systémique depuis l'arrêt du gefitinib ou de l'erlotinib.

Dès sa parution, cette définition a été discutée par Tony Mok : selon les critères RECIST, l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions constituait effectivement une progression, mais en pratique quotidienne, il apparaissait vraisemblable que certains patients continuaient à

D'après une communication de

Radj GERVAIS

Pneumologue.

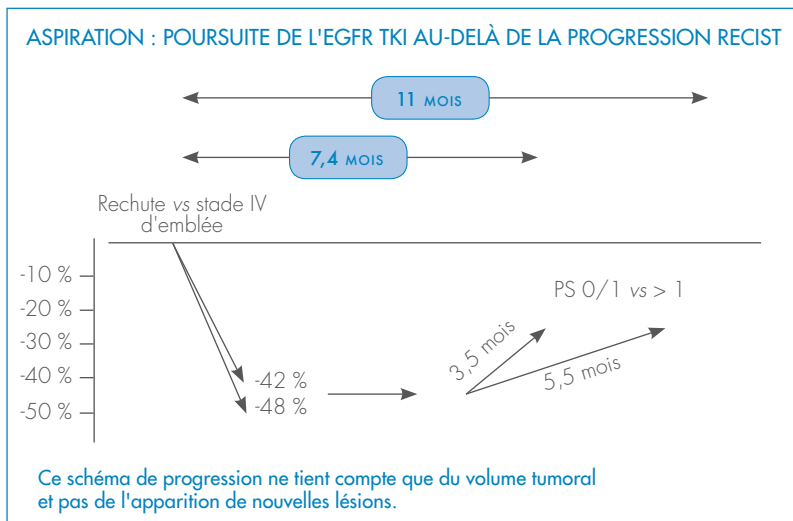
Expertise :  
Oncologie thoracique.

Déclaration publique d'intérêts :

Astra-Zeneca,  
Boehringer-Ingelheim,  
MSD, Pfizer, Roche.

Correspondance :

Centre François Baclesse  
14000 Caen  
r.gervais@baclesse.  
unicancer.fr



**Figure 1** : Poursuite de l'EGFR TKI au-delà de la progression RECIST. Le stade IV au diagnostic (plutôt qu'une rechute métastatique chez un patient préalablement opéré), une décroissance tumorale sous TKI EGFR plus importante (par rapport à la base line), une vitesse de re-progression tumorale rapide (à partir du nadir), et un *performans status* supérieur ou égal à 2 au moment de la progression selon les critères RECIST sont retrouvés plus fréquemment chez les 60 patients pour lesquels le TKI EGFR n'a pas été poursuivi lors de la progression.

tirer bénéfice de la poursuite des TKI EGFR au-delà de la progression.

**Il existe plusieurs types de résistance secondaire**

La résistance secondaire peut se catégoriser selon différents points de vue, qui se superposent au moins partiellement. Cette catégorisation a pour but de proposer la prise en charge la mieux adaptée possible lors de la survenue de la résistance secondaire.

**La résistance secondaire du point de vue du clinicien/radiologue<sup>(9)</sup>**

La résistance secondaire peut se distinguer en oligo-progression (progression sur un seul site tumoral, la maladie étant contrôlée par ailleurs), ou en progression multiple (la maladie progresse simultanément dans plusieurs organes). En cas d'oligo-progression, la poursuite du TKI EGFR est conseillée si un traitement local (radiothérapie le plus souvent, chirurgie parfois) permet de contrôler cette progression. Le cas particulier des rechutes cérébro-méningées est abordé plus loin. En cas de progression simultanée sur des sites multiples, l'arrêt du TKI EGFR et l'instauration d'un traitement systémique différent (en l'occurrence une chimiothérapie) est une attitude logique, mais peut parfois être retardé, de quelques semaines à quelques mois. Les résultats de l'étude ASPIRATION, décrits plus loin, permettent de mieux appréhender les critères de choix du moment de passage à la chimiothérapie.

**La résistance secondaire du point de vue du pathologiste/biologiste moléculaire.**

Ce schéma ne se superpose pas exactement à celui du clinicien/radiologue. La rebiopsie permet de préciser le mécanisme de la résistance. L'émergence d'un clone mutant T790M est mise en évidence dans environ 50 % des cas. Des mécanismes indépendants de la voie EGFR peuvent également être identifiés, parmi lesquels on peut citer une amplification de *cmet*, d'*Her2*, ou des transformations histologiques (carcinome à petites cellules)... À part,

un troisième mécanisme de résistance est représenté par une altération pharmacocinétique, le plus souvent en cause lors des rechutes cérébro-méningées.

**Chimiothérapie lors de la progression selon les critères RECIST ou plus tard ?**

L'étude prospective ASPIRATION incluant 150 patients, évaluait la poursuite de l'erlotinib, au delà de la progression selon les critères RECIST<sup>(10)</sup>. Il ne s'agissait pas d'une étude randomisée : au moment de la progression selon les critères RECIST habituels, le choix de la poursuite du TKI EGFR en monothérapie ou le passage à une chimiothérapie était laissé à l'appréciation du clinicien. Quarante-neuf patients sur 150 ont poursuivi le TKI EGFR au-delà de la progression, pour une durée médiane de 3 mois supplémentaires, avant de recevoir une 2<sup>e</sup> ligne thérapeutique.

En pratique, comment transposer ces résultats à la pratique quotidienne ? Six paramètres ont été analysés afin de déterminer lesquels pouvaient permettre de distinguer les patients ayant poursuivi le TKI EGFR au-delà de la progression de ceux ayant débuté une chimiothérapie dès la constatation de la progression selon les critères RECIST.

Les vitesses de réponse (temps entre le début du traitement et le moment de la meilleure réponse) étaient identiques dans les deux groupes. La persistance d'une toxicité de grade 3/4 liée au TKI EGFR au moment de la progression n'était pas non plus discriminante (20 % dans les deux groupes) (voir figure 1).

**Lors du passage à la chimiothérapie, faut-il poursuivre le TKI EGFR en association à la chimiothérapie ?**

L'essai IMPRESS (rapporté par Tony Mok à l'ESMO 2014)<sup>(11)</sup> a comparé en 2<sup>e</sup> ligne une chimiothérapie par cisplatine pemetrexed à la même chimiothérapie associée au gefitinib. La survie sans progression, objectif principal, était identique dans les deux bras. Les données sur la survie globale ne sont pas matures.

**Peut-on faire mieux au niveau cérébro-méningé ?**

**Les méningites carcinomateuses**

Une étude asiatique montre que la fréquence des méningites carcinomateuses est de 25 % chez les patients survivants à 3 ans. La symptomatologie d'appel polymorphe retarde souvent le diagnostic. En cas de dilatation des cavités ventriculaires, à rechercher systématiquement en comparant l'imagerie cérébrale initiale à la plus récente, une dérivation ventriculo-péritonéale peut entraîner un bénéfice clinique durable. L'escalade de dose des TKI EGFR permet d'atteindre des concentrations plus efficaces dans le liquide céphalo-rachidien. Les patients sous gefitinib à doses usuelles peuvent bénéficier d'une escalade de dose (2 à 3 cp par jour, le gefitinib étant utilisé habituellement à la dose de 250 mg par jour, ce qui est en dessous de la dose maximale tolérable). Pour l'erlotinib, qui est habituellement administré à la dose maximale tolérable de 250 mg par jour, il a été proposé soit des administrations alternées (erlotinib 300 mg un jour sur deux), soit des doses « pulsées » (1 000 à 1 500 mg une fois par semaine)<sup>(12)</sup>. La tolérance est acceptable au regard du bénéfice clinique. L'afatinib étant disponible depuis moins longtemps, on dispose de moins de données sur son efficacité lors des résistances secondaires méningées.

### Les atteintes parenchymateuses cérébrales

Dès le début de l'utilisation des TKI EGFR, il a été mis en évidence une efficacité au niveau parenchymateux cérébral. Le système nerveux central n'en constitue pas moins, un peu paradoxalement, un site privilégié de rechute, en raison d'une pénétration faible des TKI EGFR au niveau cérébral. De façon simpliste, on pourrait dire que lors de la prise en charge initiale, des concentrations même faibles de TKI EGFR sont suffisantes pour entraîner une réponse au niveau cérébral, mais, au cours du temps, ces faibles concentrations deviennent insuffisantes pour empêcher l'apparition de résistances secondaires au niveau cérébral alors que la maladie reste contrôlée en extra-cérébral. Il n'en demeure pas moins qu'actuellement, au moins en France, la présence de métastases cérébrales non symptomatiques ne constitue pas un critère contre-indiquant l'instauration d'un traitement par TKI EGFR en 1<sup>re</sup> ligne, en l'absence d'étude randomisée démontrant l'intérêt de cette stratégie par rapport à une radiothérapie encéphalique première (un essai randomisé mené par Antoine Carpentier du CHU de Bobigny a été clos pour défaut de recrutement). Outre-Atlantique, la prise en charge des métastases cérébrales des cancers bronchiques non à petites cellules (quel que soit le statut EGFR) a toujours privilégié la radiothérapie encéphalique première alors qu'en France, la chimiothérapie est considérée comme acceptable voire recommandée. Cette stratégie privilégiant la radiothérapie encéphalique première a tout naturellement été appliquée par nos collègues nord-américains aux patients pris en charge pour des adénocarcinomes mutés pour l'EGFR. L'analyse des études nord-américaines apporte des informations un peu inattendues. Une étude rétrospective américaine montre que le contrôle cérébral s'avère meilleur avec un TKI (56 mois) que sous chimiothérapie (31 mois)<sup>[13]</sup>. En première analyse, cela est cohérent avec le fait que le temps de contrôle est meilleur avec les TKI EGFR qu'avec la chimiothérapie, lorsque l'on considère la maladie dans son ensemble (sans différencier les métastases selon leur site cérébral ou extra-cérébral). Si l'on analyse plus précisément cette étude, on constate que seuls 23 % des patients avaient des métastases cérébrales au diagnostic, et 88 % d'entre eux avaient reçu une radiothérapie encéphalique, qu'ils soient symptomatiques ou non. Il serait donc faux de retenir de cette étude que le contrôle cérébral est meilleur avec les TKI EGFR qu'avec la chimiothérapie, mais plus exact de conclure que le contrôle cérébral semble meilleur avec la séquence radiothérapie encéphalique suivie de TKI EGFR qu'avec la séquence

radiothérapie encéphalique suivie de chimiothérapie. Une étude rétrospective américaine plus récente a concerné des patients présentant tous des métastases cérébrales au diagnostic<sup>[14]</sup>. La radiothérapie suivie d'un TKI a permis d'obtenir un plus long contrôle cérébral (24 mois) au lieu de 16 mois pour les patients recevant un TKI EGFR seul. En conclusion, notre attitude consistant à traiter par TKI EGFR des patients ayant des métastases cérébrales en retardant le plus possible la radiothérapie mériterait de s'appuyer sur des essais randomisés (comparant un TKI EGFR vs une radiothérapie encéphalique suivie de TKI EGFR), malheureusement non disponibles actuellement. Une autre stratégie, actuellement non utilisée, pourrait consister à proposer une radiothérapie (éventuellement stéréotaxique) sur les lésions résiduelles au moment de la meilleure réponse sous TKI EGFR, avant que la résistance secondaire n'apparaisse.

### Les TKI EGFR de 3<sup>e</sup> génération

Enfin, les TKI de troisième génération, conçus pour vaincre les résistances secondaires liées à la présence de la mutation T790M, représenteront une avancée certaine dans les années à venir<sup>[15, 16, 17]</sup>. Des taux de réponse supérieurs à 50 % ont été observés d'après les premières études de phase 1 et 2. De façon peut-être pas anecdotique, il est observé des taux de réponse de 10 % même lorsque les tumeurs semblent négatives pour la mutation T790M (discordance spatiale ? manque de sensibilité de la technique de biologie moléculaire ?).

### Conclusion

Lors de la résistance secondaire, la rebiopsie doit entrer dans la pratique quotidienne. Deux communications sous forme de posters à l'ASCO 2014 suggèrent même que le statut mutationnel pour la T790M peut encore évoluer ultérieurement (n'être mis en évidence que lors de la deuxième ou troisième progression, ou disparaître)<sup>[18]</sup>. Il faut donc « re-rebiopsier » sans cesse, à chaque nouvelle progression, car le statut mutationnel évolue, sous l'effet de la pression thérapeutique. L'hétérogénéité spatiale complique la prise en charge. L'avenir est peut-être à la prévention de l'apparition de la résistance aux traitements (par l'emploi plus précoce des TKI EGFR de 3<sup>e</sup> génération, par des traitements locaux au moment de la meilleure réponse).

1. Chang. *Biomed J*, 2014 Sept.
2. Yang. *ASCO 2014, Abstr 8004*.
3. Maemondo. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8.
4. Watanabe. *J Thor Oncol* 2014;9:189.
5. Wang. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:4493-7.
6. Chiu. *J Thor Oncol*, 2014;9:91-96.
7. Kato. *ASCO 2014, Abstr 8005*.
8. Jackman. *J Clin Oncol*, 2009;28:357-60.
9. Gandara. *Clin Lung Cancer*, 2014;15:1-6.
10. Park. *ESMO 2014, Abstr 12230*.
11. Mok. *ESMO 2014, LBA-2*.
12. Kawamura. *ASCO 2013 Abstr 8098, Jackman ASCO 2013 Abstr 8116*.
13. Heon. *Clin Cancer Res*, 2012;18:4406-14.
14. Gerber. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*;2014;89:322-9.
15. Yang. *ESMO 2014, Abstract 449PD*.
16. Kim. *ASCO 2014, Abstr 8011*.
17. Janne. *ASCO 2014, Abstr 8009*.
18. Piotrowska. *ASCO 2014 Abstr 8053*.