



Auteur

Julien MAZIÈRES

Unité d'Oncologie  
Thoracique,  
Service de Pneumologie,  
Hôpital Larrey,  
CHU Toulouse,  
INSERM U563,  
Université de Toulouse III  
(Paul Sabatier).  
mazieres.j@  
chu-toulouse.fr

# Résistance aux Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (TKI) dans le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC)

## Résumé

Les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR (EGFR-TKI) sont entrés depuis 2005 dans la pratique courante en oncologie thoracique et ont apporté un bénéfice important chez les patients porteurs de mutation de son domaine tyrosine kinase en améliorant considérablement la survie sans progression. Néanmoins, la totalité des patients se trouve confrontée à des résistances le plus souvent secondaire. Les données précliniques et cliniques suggèrent l'intérêt de nouveaux inhibiteurs de l'EGFR ou de combinaison de molécules afin de contourner ces résistances.

## Introduction

Les EGFR-TKI sont désormais un standard de prise en charge des patients porteurs de mutation de l'EGFR avec des AMM obtenues en 2009 et 2011 pour respectivement le géfitinib et l'erlotinib. Même si les EGFR-TKI ont amélioré la survie sans progression des patients ils se heurtent toujours au développement de résistances.

## Définition de la résistance

La résistance aux EGFR-TKI a été bien définie par Jackman *D et al.* et correspond aux situations suivantes : malades recevant un EGFR-TKI en monothérapie pour un CBNPC présentant une mutation activatrice de l'EGFR ou ayant présenté une réponse objective à un traitement EGFR-TKI ou une stabilité pour une durée de plus de 6 mois sous traitement.

On distingue habituellement deux types de résistances, la résistance primaire observée chez les malades avant le troisième mois de traitement et la résistance secondaire plus tardive, après une réponse clinique initiale sous ITK-EGFR. La fréquence d'une résistance primaire avant 3 mois est estimée à environ 10 % des cas tandis que les résistances secondaires concernent la totalité des patients et se produisent dans la moitié des cas entre 9 et 13 mois après le début du traitement.

## Les mécanismes des résistances

La majorité de ces résistances se fait par apparition d'une seconde mutation sur le domaine tyrosine kinase, ce qui

## Abstract

*Treatment with receptor-tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has improved progression-free survival in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) since 2005. One major target for treatment with TKI is the epidermal growth factor receptor (EGFR), particularly in patients harboring activating mutations. However, despite initial responses and long lasting remissions, the development of secondary resistance inevitably leads to treatment failure. Both preclinical and clinical evidence suggest that irreversible TKI or combined approaches seem to be more promising and will be the prevailing concepts to overcome secondary EGFR-TKI resistance for the near future.*

va altérer l'efficacité du TKI en diminuant son affinité pour l'ATP. Ce mécanisme de résistance aux TKI EGFR apparaît avec la mutation T790M au niveau de l'exon 20. Des TKI de nouvelle génération sont actuellement développés pour former des liaisons covalentes et irréversibles avec le domaine tyrosine kinase, entraînant une inhibition qui n'est alors plus compétitive. On citera en particulier l'afatinib et la dacomitinib qui semblent avoir une efficacité supérieure aux EGFR-TKI de première génération et pouvoir rattraper certains de leurs échecs.

Par ailleurs, l'apparition d'amplifications du gène cible est retrouvée dans certains cas de récurrence après traitement par TKI-EGFR. La résistance est parfois acquise par la mise en jeu de nouvelles voies de signalisation qui court-circuitent l'anomalie motrice initialement ciblée. On retrouve ainsi des amplifications de Met (récepteur à activité tyrosine kinase de l'*Hepatocyt Growth Factor*) visant à rétablir l'activité de la voie Pi3K/Akt via sa dimérisation avec HER. Met devient une cible de choix. Des essais cliniques avec des inhibiteurs (anticorps ou TKI) sont actuellement menés en monothérapie ou en association avec un EGFR-TKI.

## La prise en charge de la résistance : attention aux fausses progressions

La première démarche est de s'assurer que le patient prend bien son traitement. Une évaluation rapide de la tolérance entre 2 et 4 semaines paraît utile pour favoriser l'observance. Une démarche d'éducation thérapeutique peut être utile pour certains patients. De plus il convient de s'assurer qu'il n'existe pas de facteurs pouvant interférer avec son efficacité. En effet, les EGFR-TKI sont des

### Mots clés :

cancer bronchique, thérapies ciblées, inhibiteurs de tyrosine kinase, EGFR, ALK.

### Keywords :

lung neoplasm, targeted therapies, tyrosine kinase inhibitors, EGFR, ALK.

inhibiteurs puissants du CYP1A1 et modéré des CYP3A4 et CYP2C8. Une augmentation d'activité peut être notée avec la ciprofloxacine (+ 39 %), les antifongiques azolés, inhibiteurs de protéases, érythromycine, clarithromycine, jus de pampleousse et une diminution de son activité avec rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis. Enfin, le tabac diminue l'efficacité du traitement et un sevrage tabagique paraît indispensable.

On notera le cas particulier des ostéo-condensations osseuses qui signent une efficacité du traitement et non pas une progression. Enfin, les métastases cérébrales témoignent souvent d'une mauvaise biodisponibilité de la molécule à ce niveau et peuvent souvent être traitées par radiothérapie sans interrompre l'EGFR-TKI.

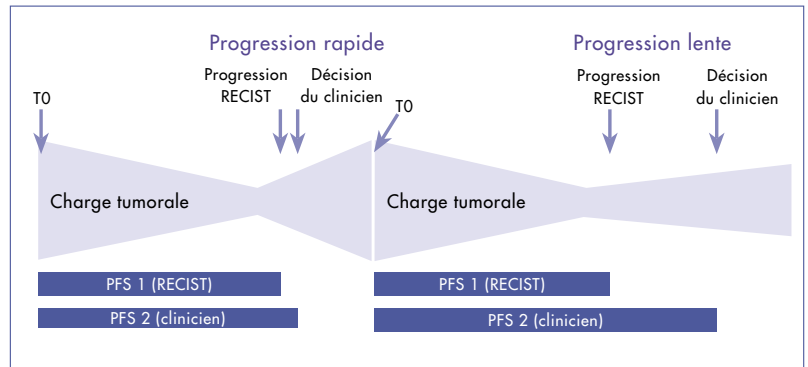


Figure 1 : Différence entre la progression rapide et la progression lente selon l'évaluation du radiologue (RECIST 1.1) et du clinicien

### Évaluer le type de progression

Il est important de distinguer les patients présentant une progression multi-sites qui justifient d'un traitement systémique, de ceux présentant une progression mono ou oligo-métastatique qui pourront bénéficier d'un traitement locorégional (chirurgie, radiothérapie, thermoablation) tout en poursuivant l'EGFR-TKI (figure 1). Cette stratégie permet d'allonger la survie sans progression et de retarder la mise en place d'une chimiothérapie.

### Discuter la rebiopsie

La rebiopsie lors de la progression doit être discutée afin de mieux comprendre le mécanisme principal de résistance et guider la stratégie thérapeutique ou l'inclusion dans un essai thérapeutique. Le prélèvement doit être de taille suffisante pour permettre une analyse complète des mécanismes connus. Idéalement, la rebiopsie doit

porter sur une lésion active, éventuellement objectivée par le TEP-18FDG. La technique choisie doit être la moins morbide possible. La rebiopsie ne doit s'envisager que dans l'optique d'une modification thérapeutique et d'un programme d'accès à des essais cliniques. Une étude récente rapporte les principaux mécanismes de résistances et les principales possibilités thérapeutiques (figure 2).

### Traitement de la mutation T790M

La sélection d'un clone doublement muté T790M de l'exon 20 est impliqué dans plus de 50 % des cas de résistance secondaire, mais plus souvent lors des progressions loco-régionales que dans les progressions à distance et surtout au niveau cérébral où la mutation est rarement retrouvée. On notera qu'il s'agit d'un mécanisme de résistances assez modéré car les patients porteurs de ce type

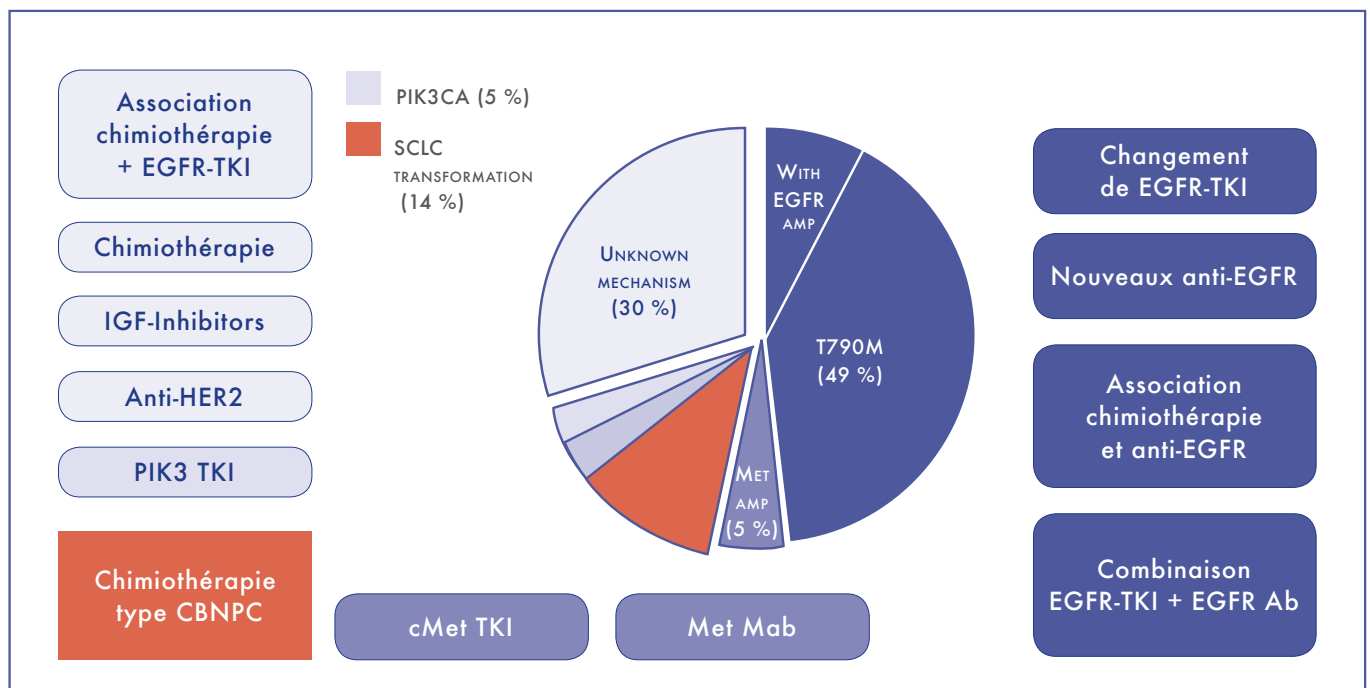


Figure 2 : Répartition des mécanismes de résistance (selon Sequist et al.) et possibilités thérapeutiques

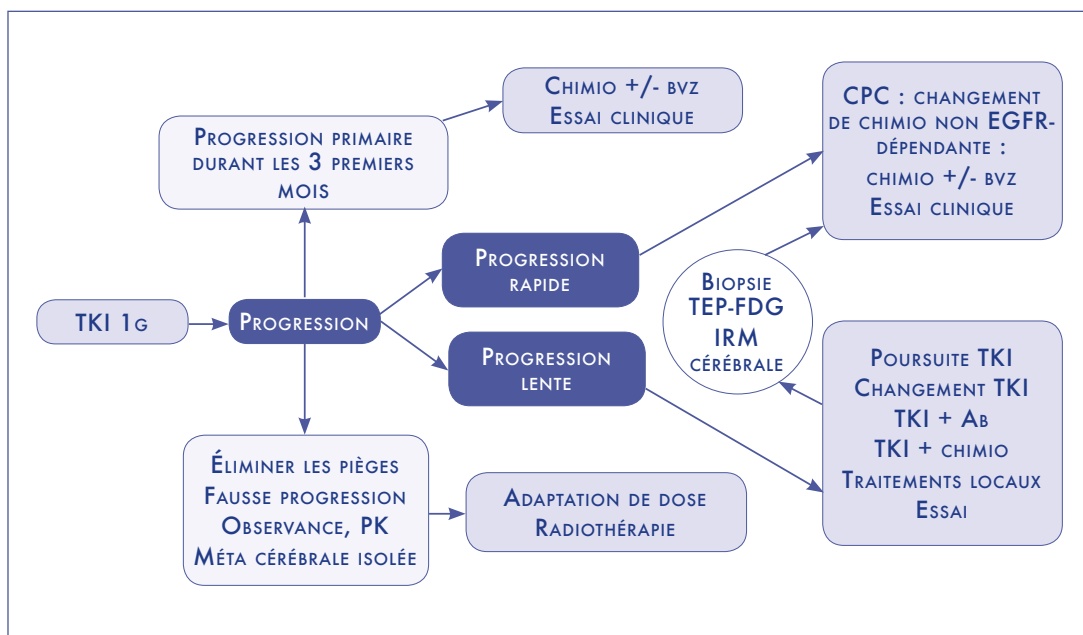


Figure 3 : Proposition d'arbre décisionnel chez les patients présentant une résistance aux EGFR-TKI

de résistance ont un meilleur pronostic que les autres et conservent une certaine sensibilité à l'inhibition de cette voie de signalisation. Des molécules ont été développées dans le but de contourner cette résistance (afatinib, dacomitinib, nératinib). Il s'agit d'ITK-EGFR dits irréversibles bloquant HER1 et HER2. Les premières études sont en faveur d'un bénéfice potentiel de ces molécules mais sans que l'on sache si c'est lié à une inhibition spécifique de la T790M. L'association l'afatinib et cétuximab semble efficace avec un profil de toxicité acceptable.

### Intégrer la possibilité d'un rebond

Une aggravation rapide à l'arrêt de l'EGFR-TKI (rebond ou *flare-up*) a été décrite. Néanmoins, ce rebond se produit essentiellement chez les patients récidivant assez rapidement. Il justifie une certaine prudence et la poursuite de l'EGFR-TKI jusqu'à la ligne thérapeutique suivante.

### Poursuite ou reprise d'un EGFR-TKI

L'introduction d'un nouveau EGFR-TKI (le plus souvent erlotinib après géfitinib) a montré son intérêt en étant associé à des taux de réponse proches de 30 %. Ce nouveau traitement peut être fait en suivant ou de manière plus efficace après une fenêtre thérapeutique qui permet probablement la repopulation tumorale des cellules

sensibles. La reprise de l'afatinib chez des patients traités par erlotinib ou géfitinib est également associé à une amélioration de la survie sans progression (mais pas de la survie globale).

### Introduction ou association à une chimiothérapie

Plusieurs études de cohortes rétrospectives suggèrent que les malades dont le mécanisme de résistance est probablement la sélection d'une mutation T790M bénéficient de la stratégie du maintien de l'EGFR-TKI associée à l'introduction d'une chimiothérapie. Des essais thérapeutiques sont en cours testant cette possibilité (LUX-Lung 5, IMPRES, PREFER, essai GFPC). Néanmoins à ce jour cette stratégie n'est pas recommandée en dehors d'un programme de recherche clinique. Il reste donc recommandé de prescrire une chimiothérapie par un doublet de platine avec ou sans bévacizumab chez un patient ayant bénéficié d'un EGFR-TKI en première ligne.

### Conclusion

Les mécanismes de résistance aux EGFR-TKI sont mieux connus et permettent d'adapter les stratégies thérapeutiques idéalement dans des programmes de recherche clinique. Un arbre décisionnel est proposé en figure 3.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;2012 Mar; 13(3):239-246.
2. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*. 2011; 3(75):7526.
3. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2012;Mar 23.