

La voie de l'EGFR : approche thérapeutique

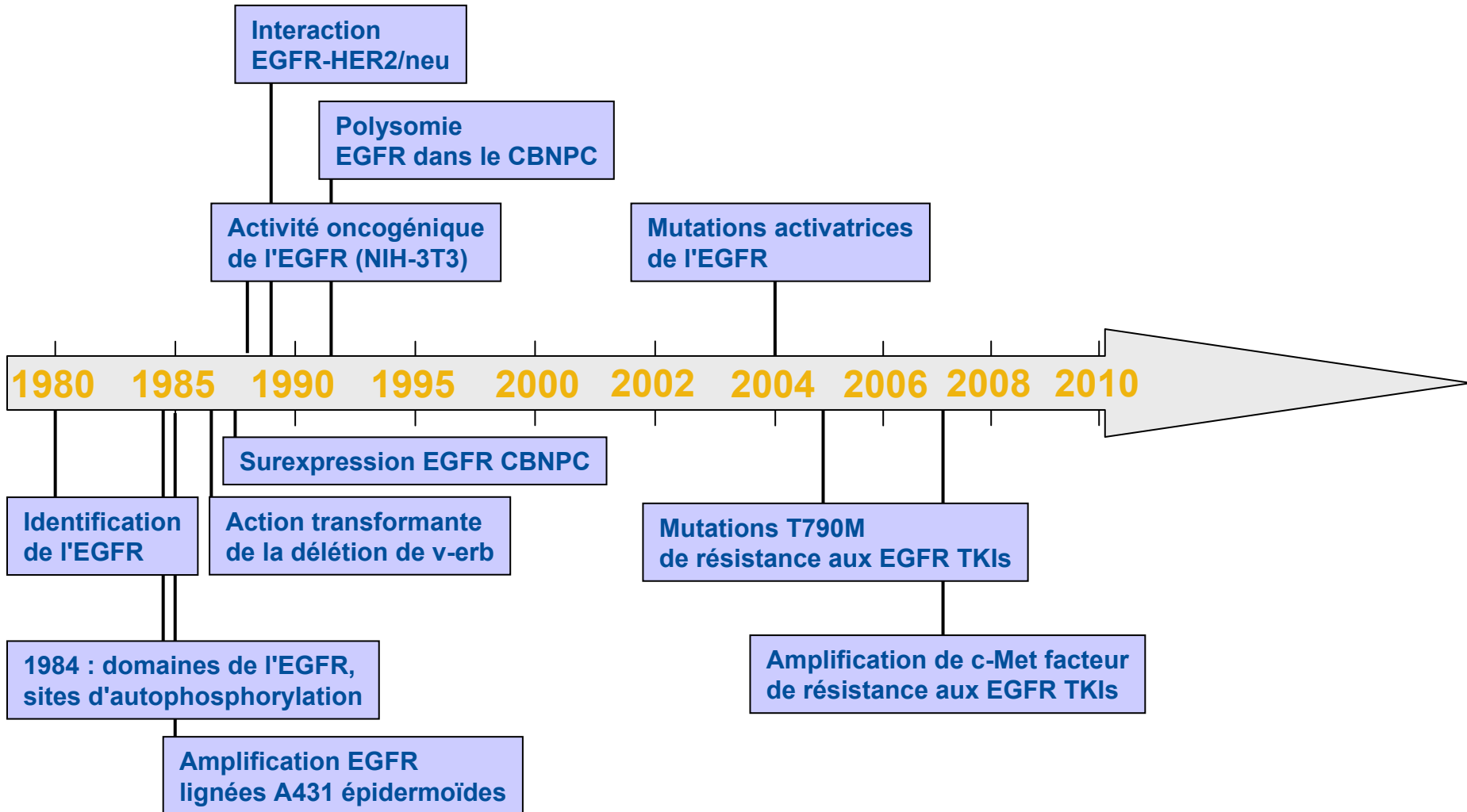
Maurice Pérol
Hôpital de la Croix-Rousse
Hospices Civils de Lyon



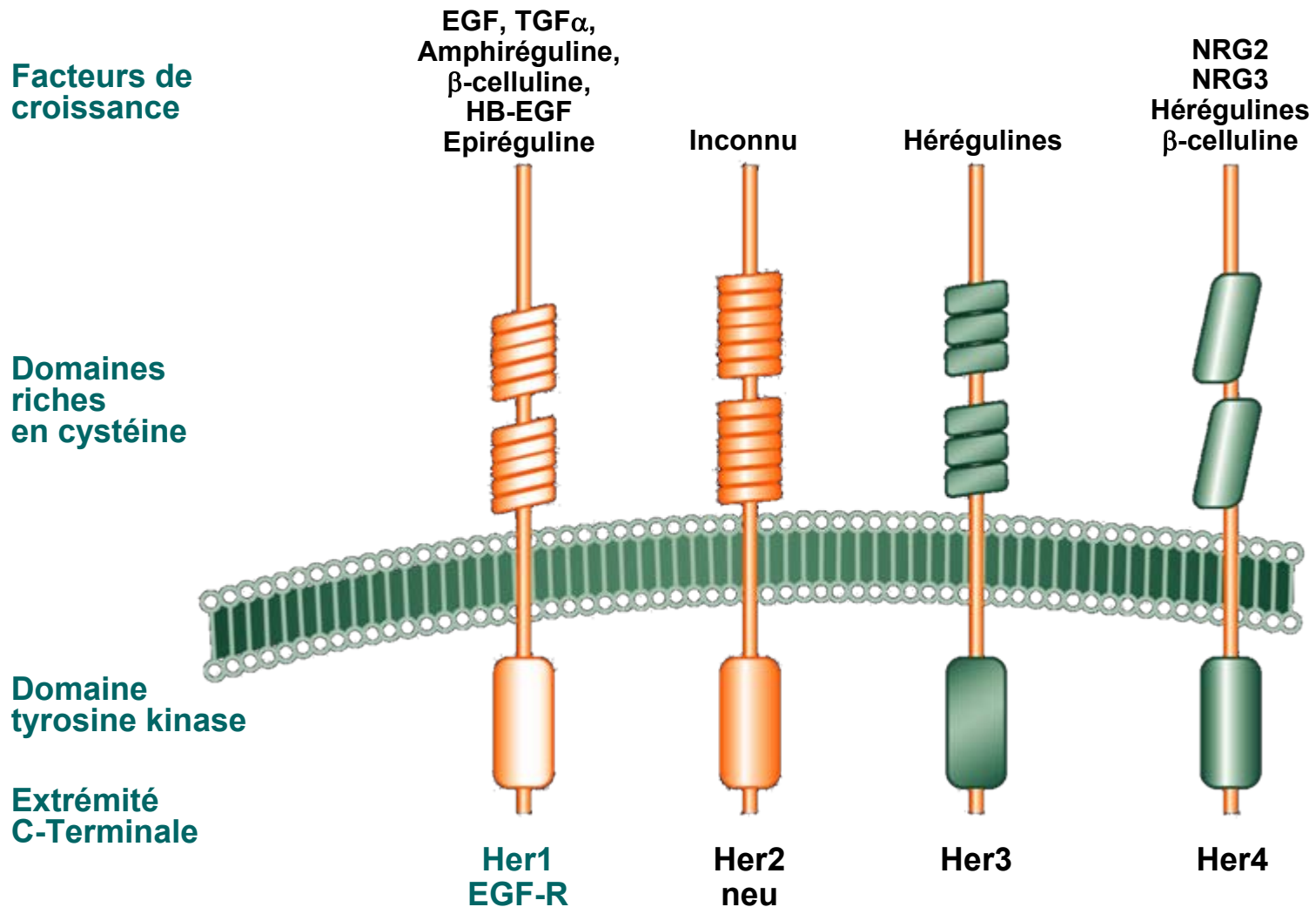
La voie de l'EGFR : approche thérapeutique

- **Le récepteur de l'EGF**
- **Développement des EGFR TKIs dans le CBNPC**
 - Un bref historique
 - Facteurs prédictifs d'efficacité : mutations de l'EGFR
 - Résistance aux EGFR TKIs
- **Conclusions**

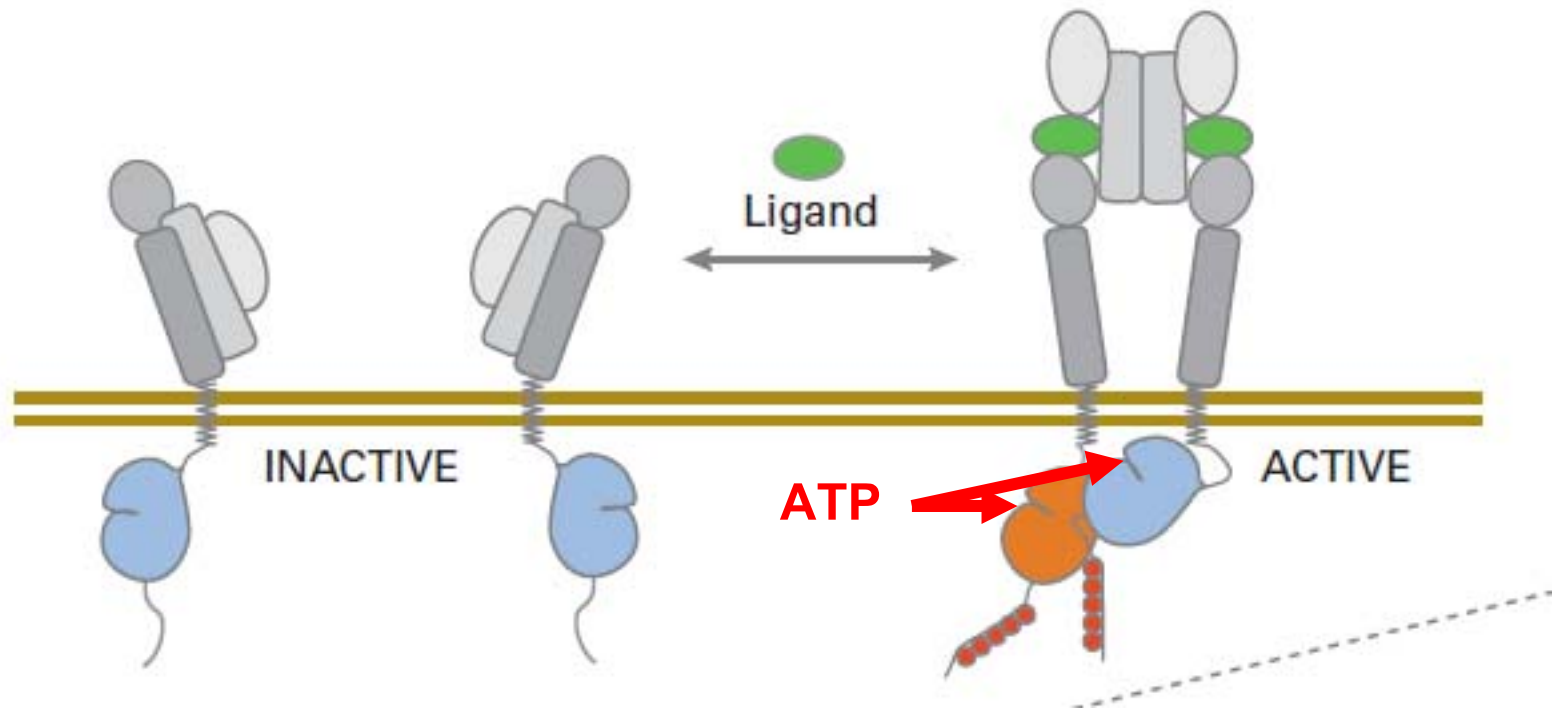
Historique de l'EGFR dans le CBNPC

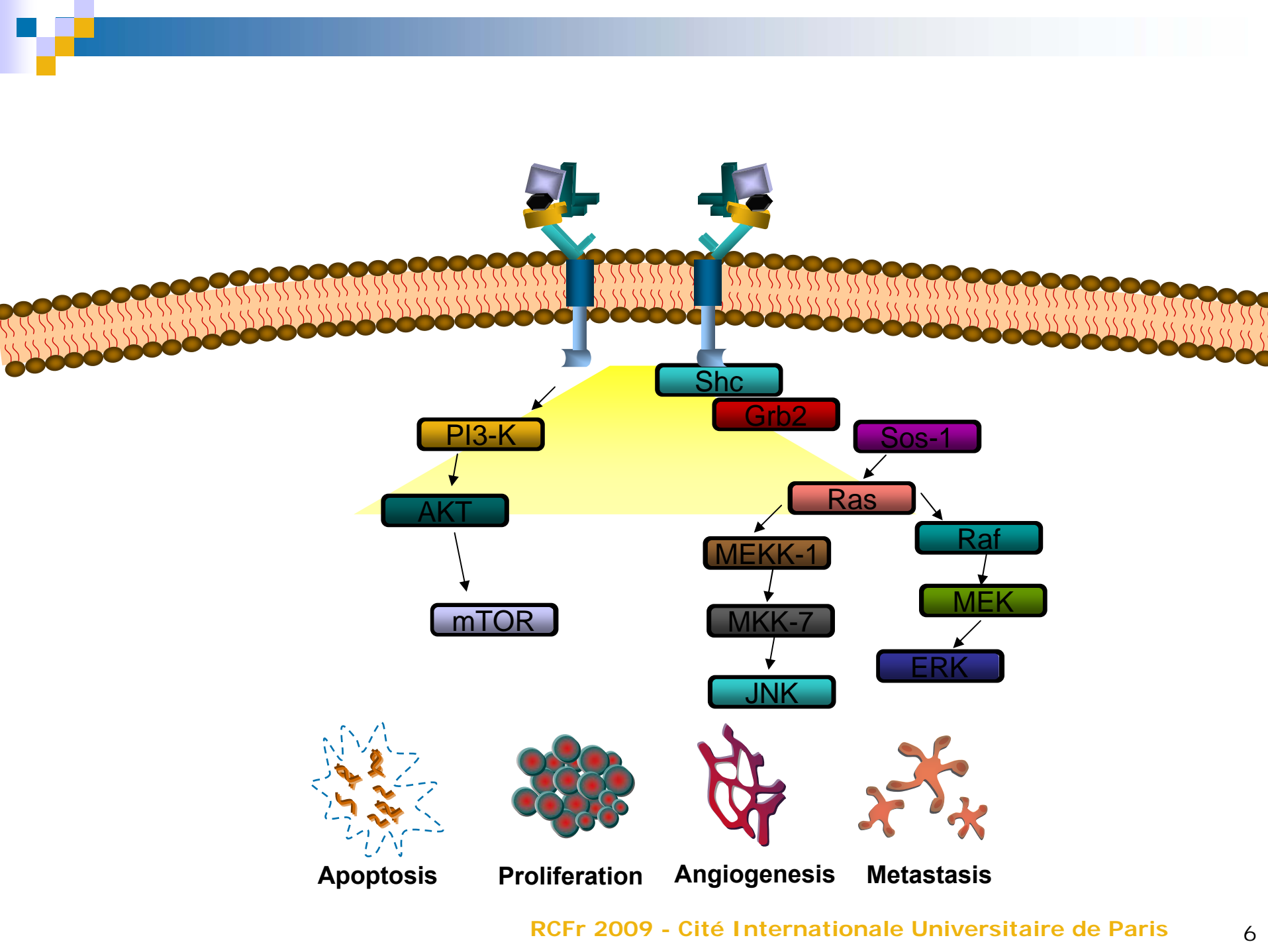


La famille Her et ses ligands

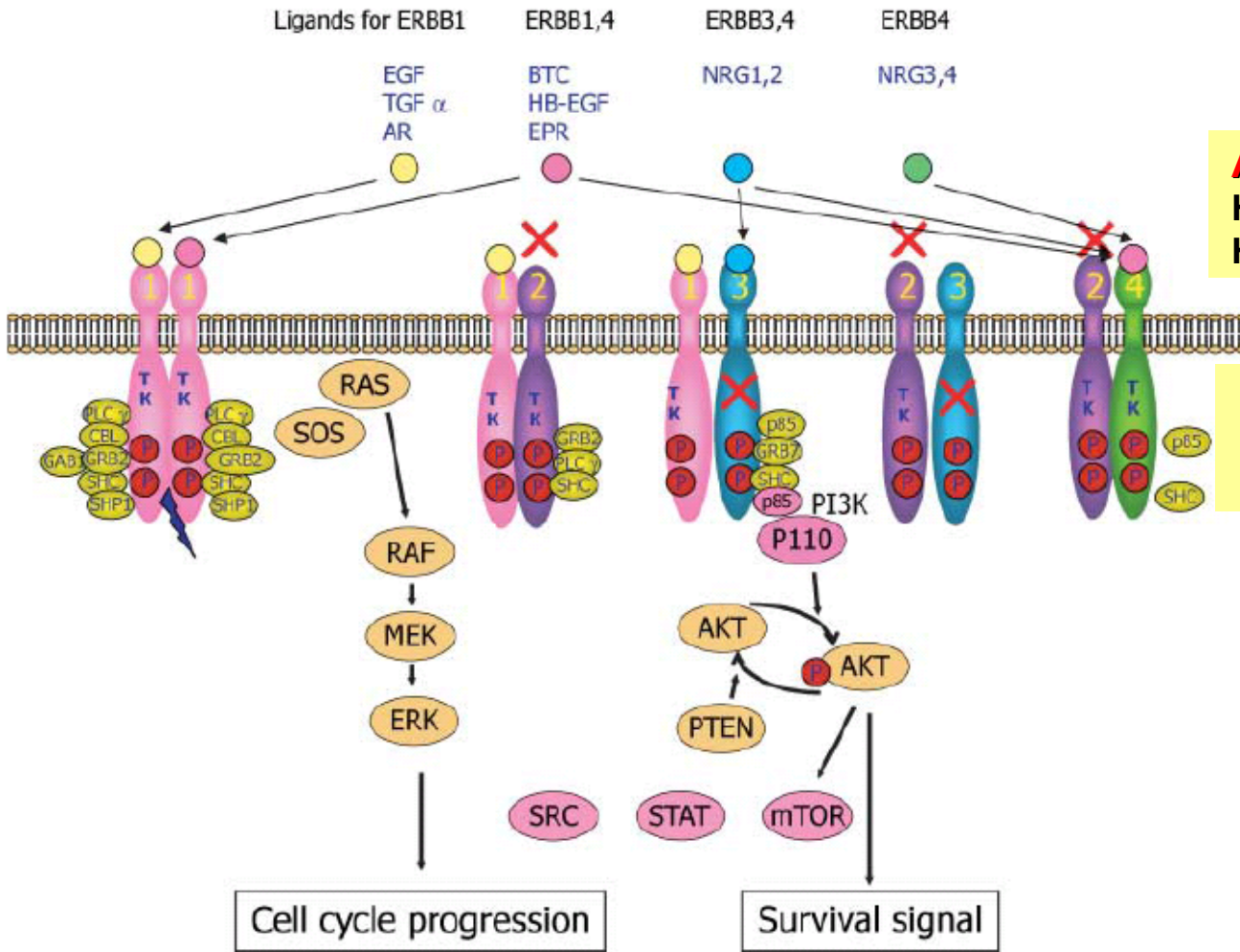


Dimérisation de l'EGFR en présence d'un ligand





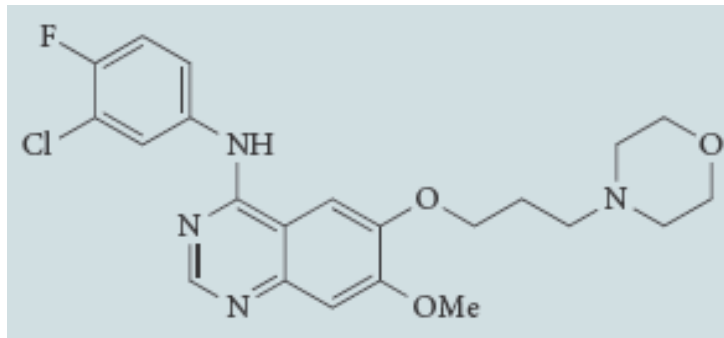
L'EGFR "network"



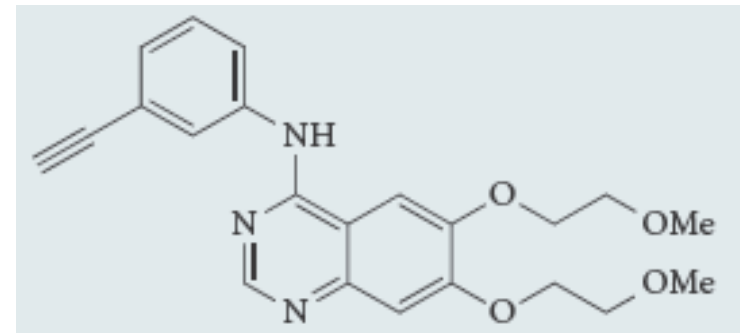
Anticorps monoclonaux
 HER2: trastuzumab
 HER1: cetuximab, panitumumab

Petites molécules
 HER1: erlotinib, gefitinib
 Dual HER1/HER2: lapatinib, BIBW2992

Inhibiteurs de l'activité tyrosine-kinase de l'EGFR



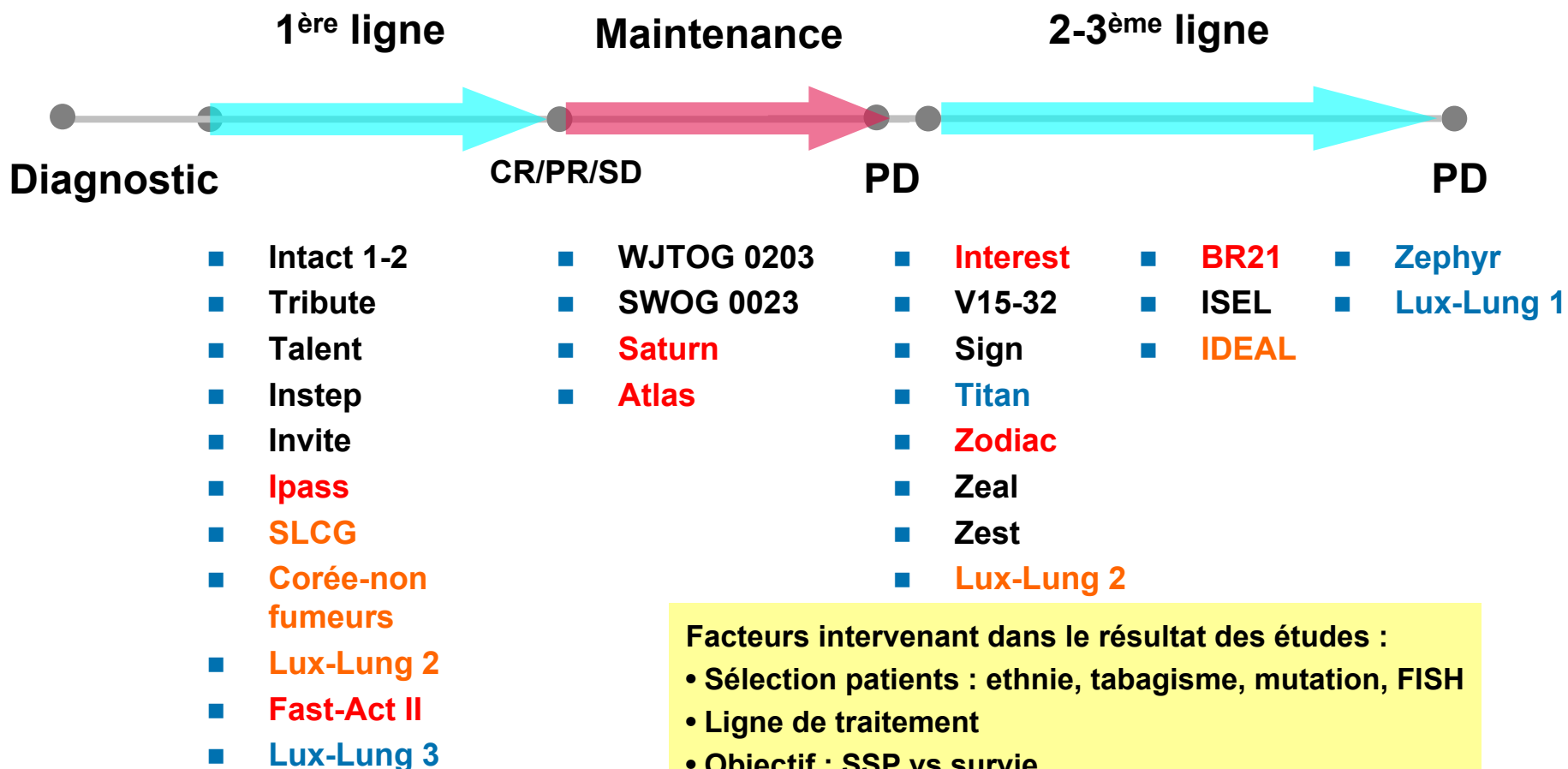
Gefitinib



Erlotinib

- Classe chimique : quinazoline
- Administration orale
- Inhibiteurs sélectifs de la tyrosine kinase de l'EGFR
- Inhibiteurs compétitifs de l'ATP

Développement des EGFR TKIs - CBNPC

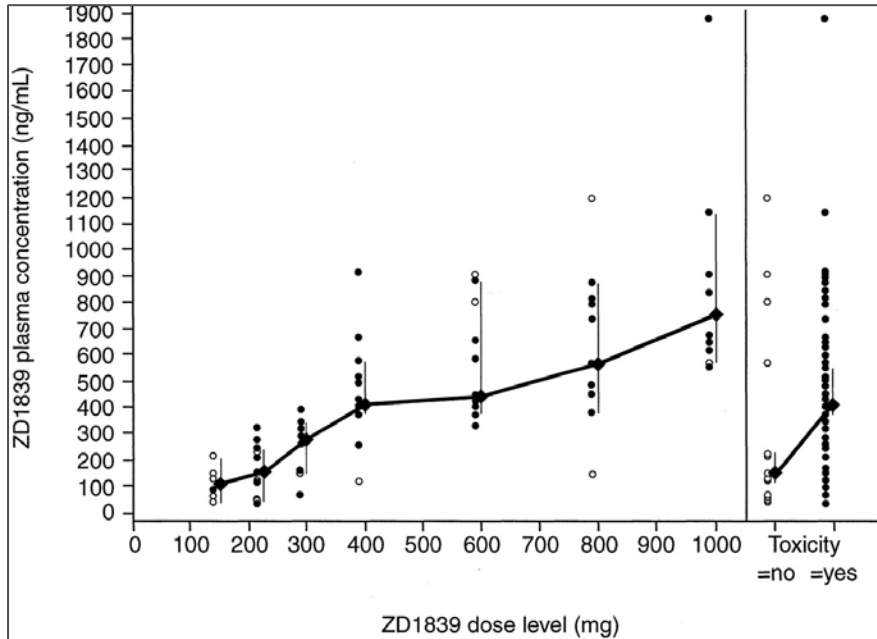


Facteurs intervenant dans le résultat des études :

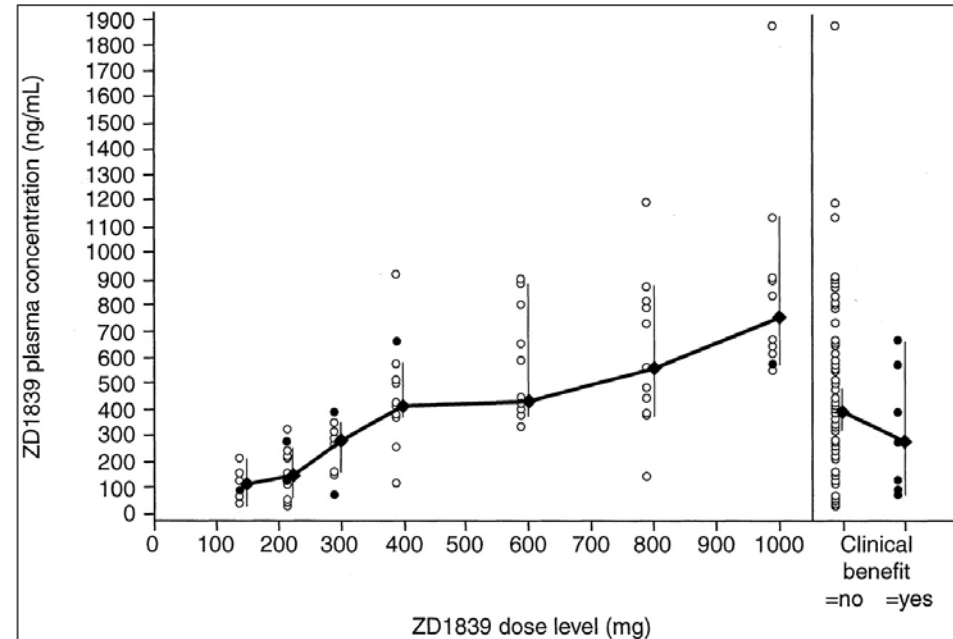
- Sélection patients : ethnie, tabagisme, mutation, FISH
- Ligne de traitement
- Objectif : SSP vs survie
- Comparateur : chimiothérapie ou placebo
- EGFR TKI : gefitinib, erlotinib, BIBW2992, vandetanib

Phase I du gefitinib

Corrélations dose –réponse/toxicité



Corrélacion dose - rash cutané



Corrélacion dose - réponse

- ➔ dose > 150 mg : inhibition de la cible dans la peau
- ➔ doses 150-800 mg : réponses cliniques (CBNPC)
- ➔ dose > 600 mg : nécessité de réductions-interruptions pour toxicité

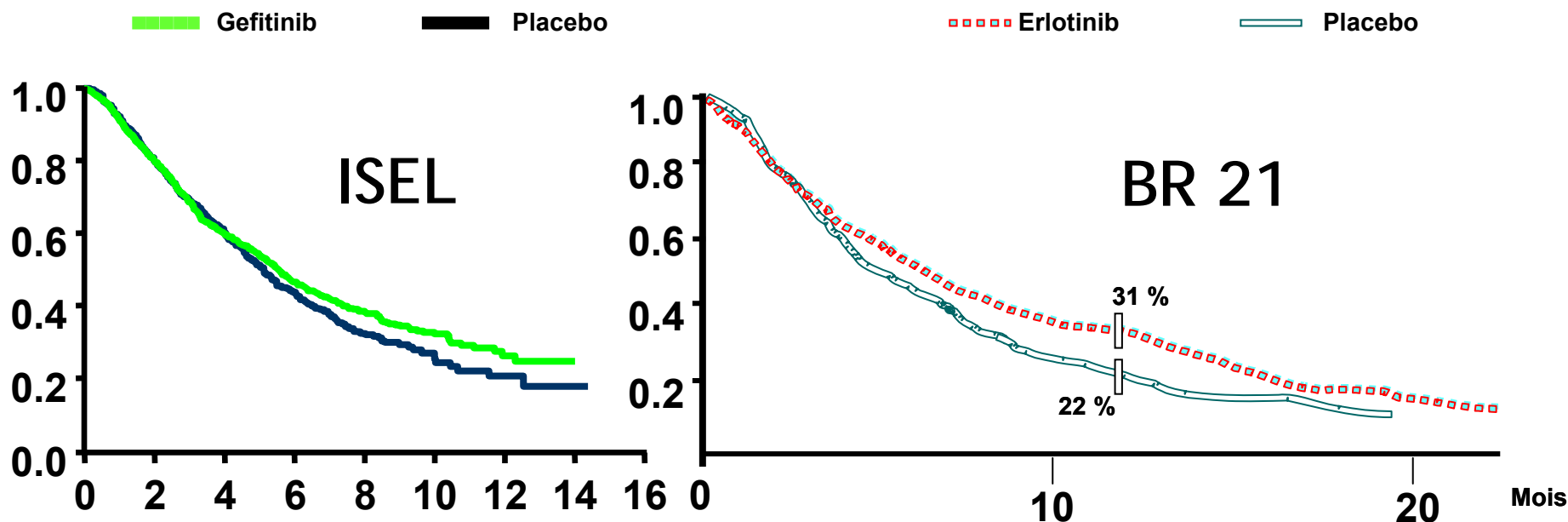
EGFR Tki en monothérapie (2^{ème}-3^{ème} ligne)

Etudes de phase II

	Erlotinib	IDEAL 1 Gefitinib		IDEAL 2 Gefitinib	
	150 mg/j	250 mg/j	500 mg/j	250 mg/j	500mg/j
N patients	57	104	106	102	114
1/2/3+ lignes	10/24/23	56/44/0	57/43/0	0/40/58	0/42/58
Taux RO	12,3%	17,5%	18,1%	12%	10%
Stabilisation	34%	35,9%	32,4%	-	-
Médiane S	8,5 mois	7,6 mois	8,0 mois	7 mois	6 mois
S 1 an	48%	35%	29%	27%	24%

Etudes de phase III : BR. 21 - ISEL

Survie globale



	Gefitinib	Placebo		Erlotinib	Placebo
Méd. Surv.	5,6 mois	5,1 mois	Méd. Surv.	6,7 mois	4,7 mois
Surv. 1 an	27%	21%	Surv. 1 an	31%	22%
HR : 0,84 (0,68-1,03) ; p=0,089			HR : 0,70 (0,58-0,85) ; p<0,0001		

ISEL vs BR21

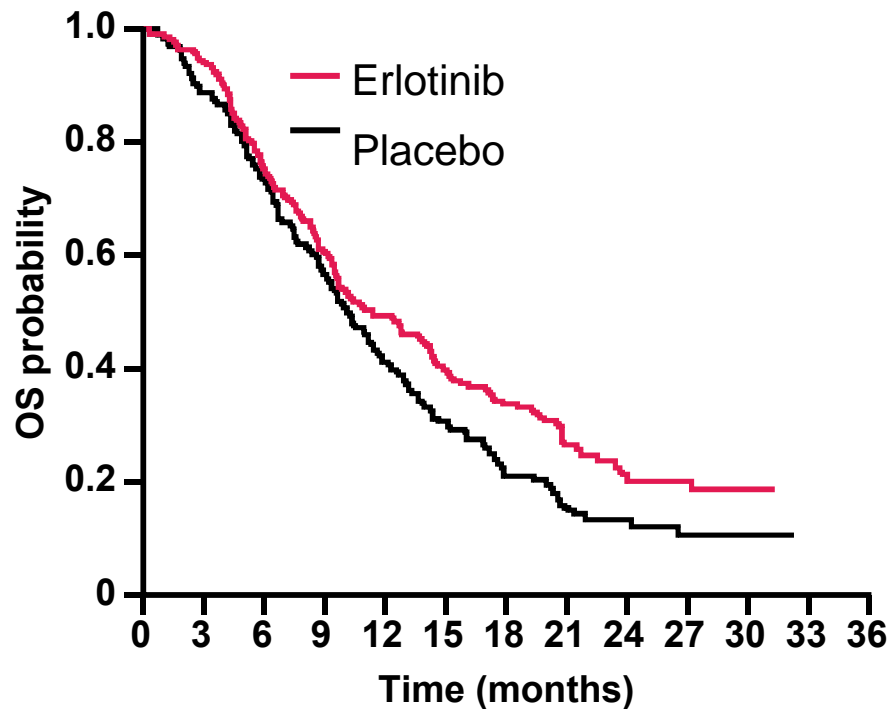
	BR21	ISEL
Taux de réponses	8,9%	8%
Médiane survie (TKI/placebo)	6,7 m / 4,7 m	5,6 m / 5,1 m
HR	0,70 (0,58-0,85)	0,89 (0,77-1,02)
Survie à 1 an (TKI/placebo)	31% / 22%	27% / 21%
Rash (grade 3-5)	76% (9%)	37% (2%)
Adénocarcinomes : HR	0,70 (0,6-0,9)	0,84 (0,68-1,03)
Non-fumeurs : HR	0,40 (0,3-0,6)	0,67 (0,49-0,92)
Asiatiques : HR	0,6 (0,4-1,0)	0,66 (0,48-0,91)

SATURN : erlotinib en maintenance

Survie en cas de tumeur non mutée pour l'EGFR

EGFR wild-type

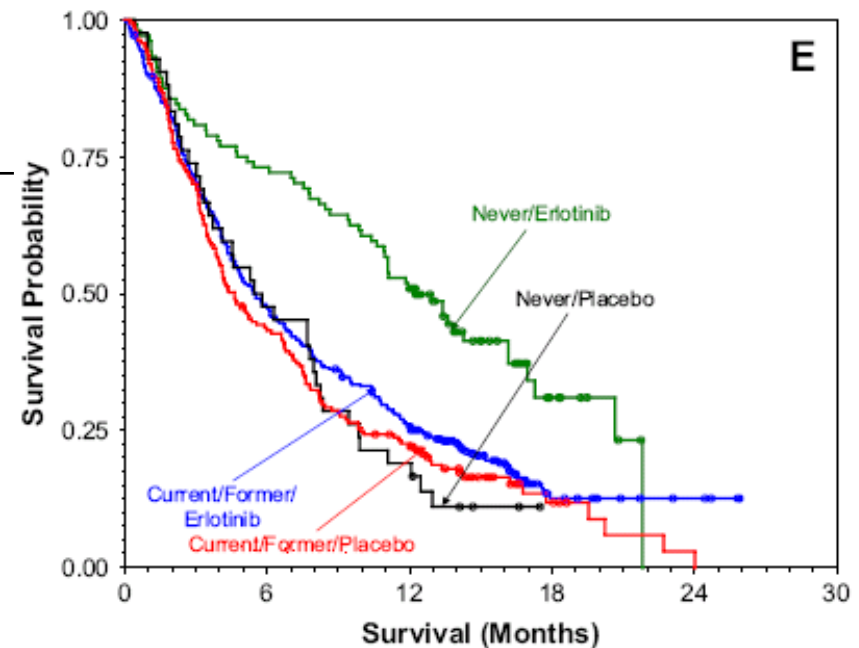
HR = 0.77 (0.61–0.97)



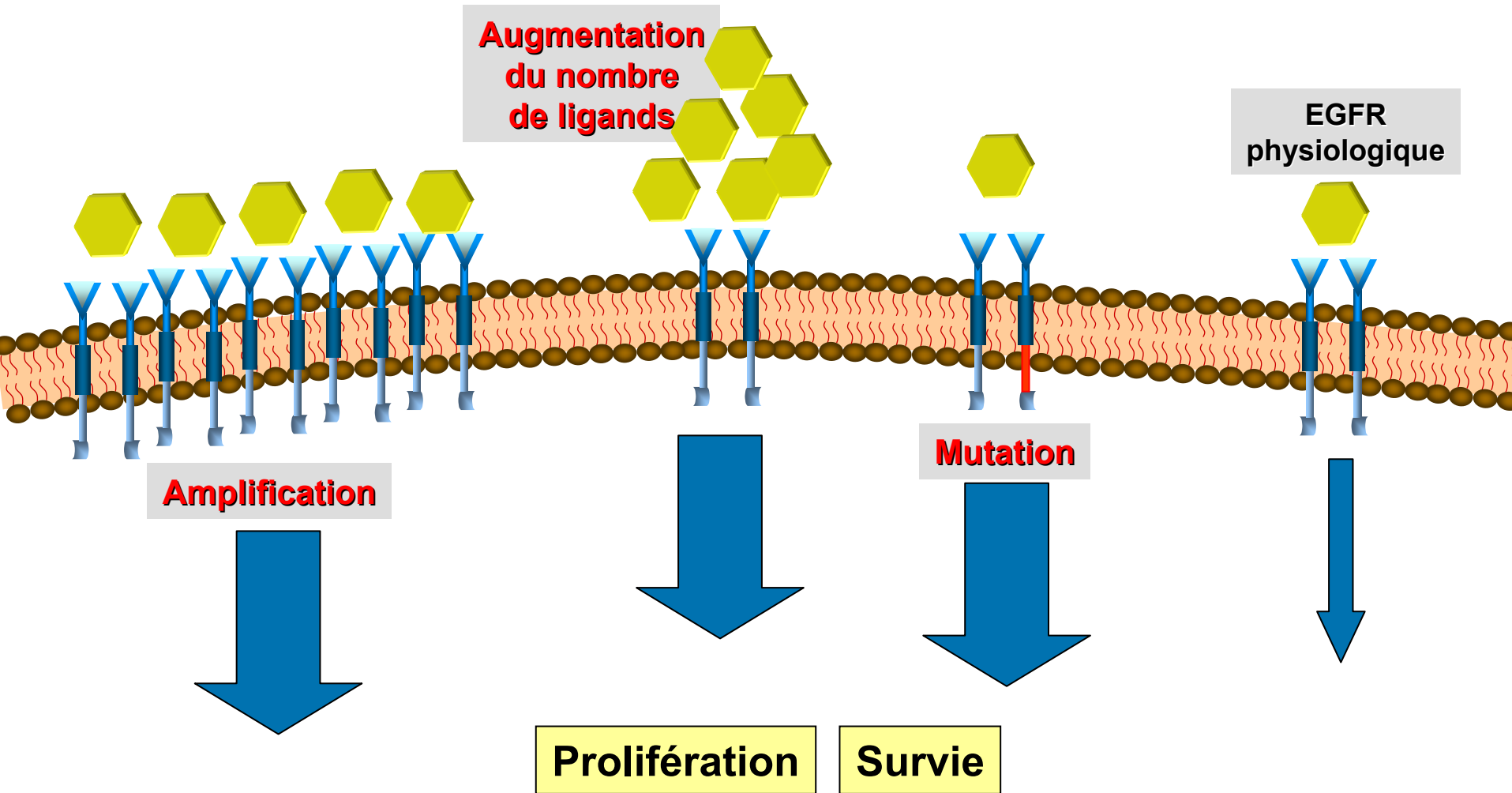
EGFR TKi en 2^{ème}-3^{ème} ligne

Critères cliniques prédictifs

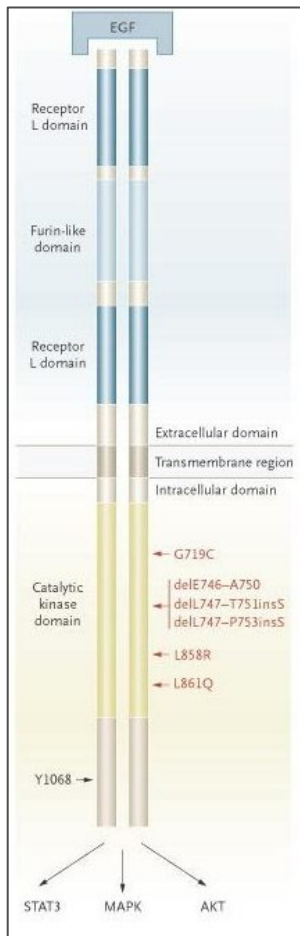
Critères cliniques	Réponse	Survie
Adénocarcinome	+	+/-
Ethnie asiatique	++	+
Non fumeurs	++	++
Sexe féminin	+	+/-



L'efficacité du traitement dépend de l'importance de la voie de l'EGFR



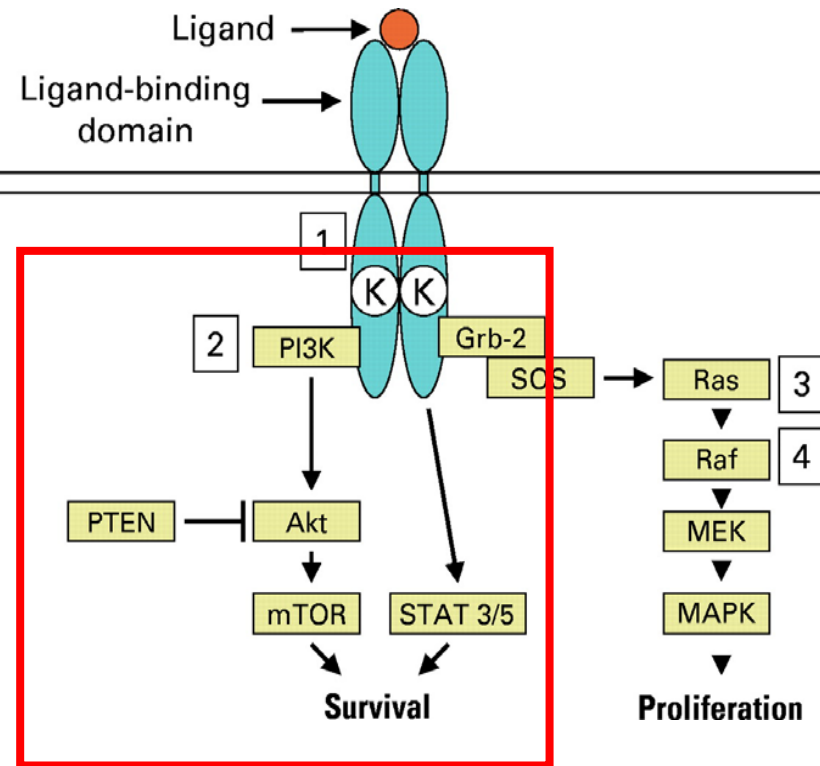
Mutations somatiques du domaine TK de l'EGFR



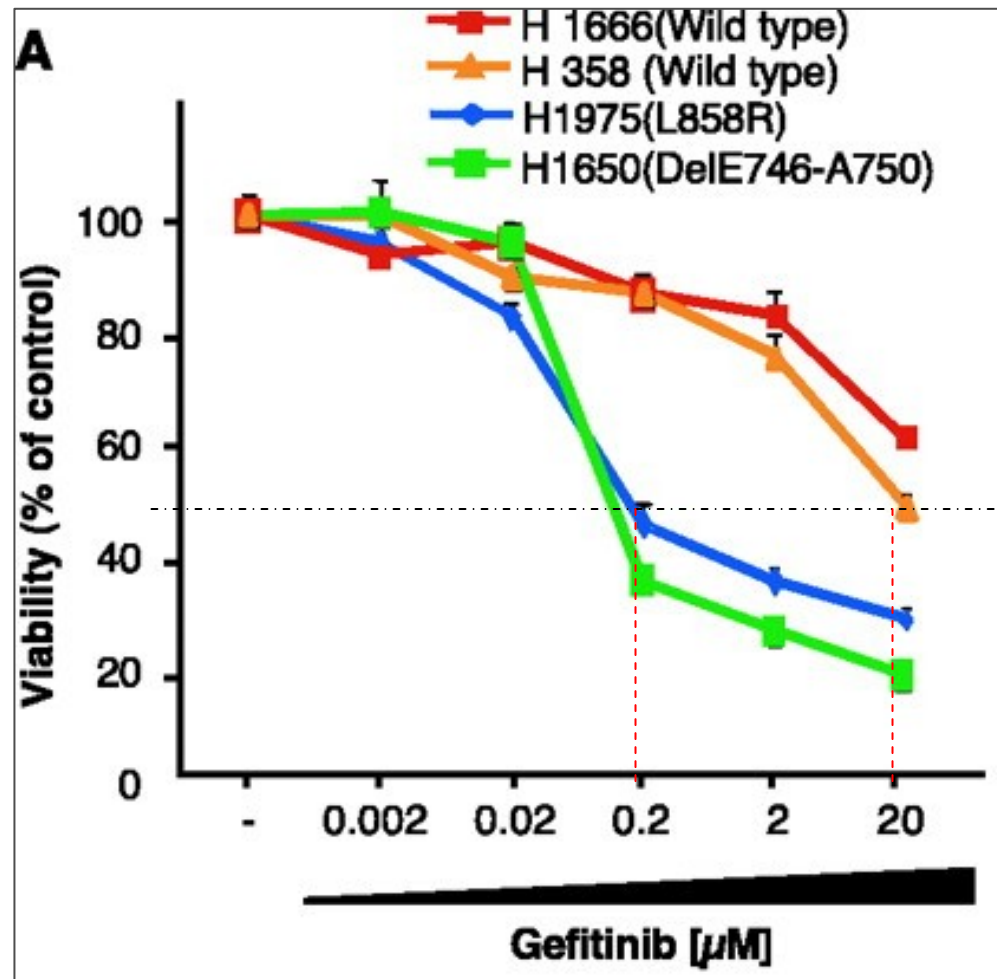
- **Mutations somatiques hétérozygotes de l'EGFR : délétions dans l'exon 19 et substitution L858R dans l'exon 21 :**
 - **oncogéniques in vitro, événement précoce dans la carcinogénèse**
 - **majoration de l'activation (intensité et durée) liée à l'EGF,**
 - **transduction d'un signal de survie cellulaire, dont la tumeur est dépendante ("addiction" à la voie de l'EGFR),**
 - **corrélées aux critères cliniques de réponse (non-fumeurs, femmes, asiatiques, adénocarcinomes),**
 - **sensibilité accrue au gefitinib ou à l'erlotinib : l'inhibition de ce signal addictif entraîne une apoptose.**

Effet des mutations du domaine TK de l'EGFR

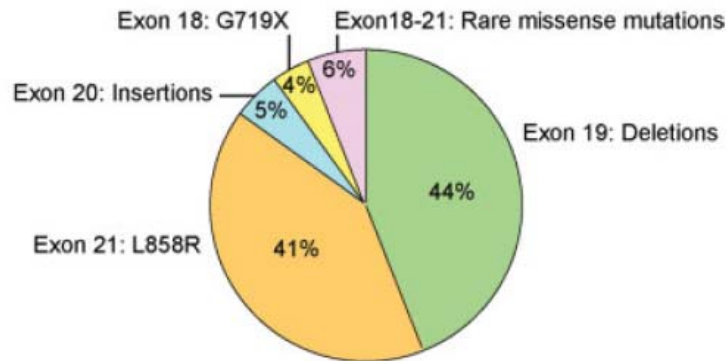
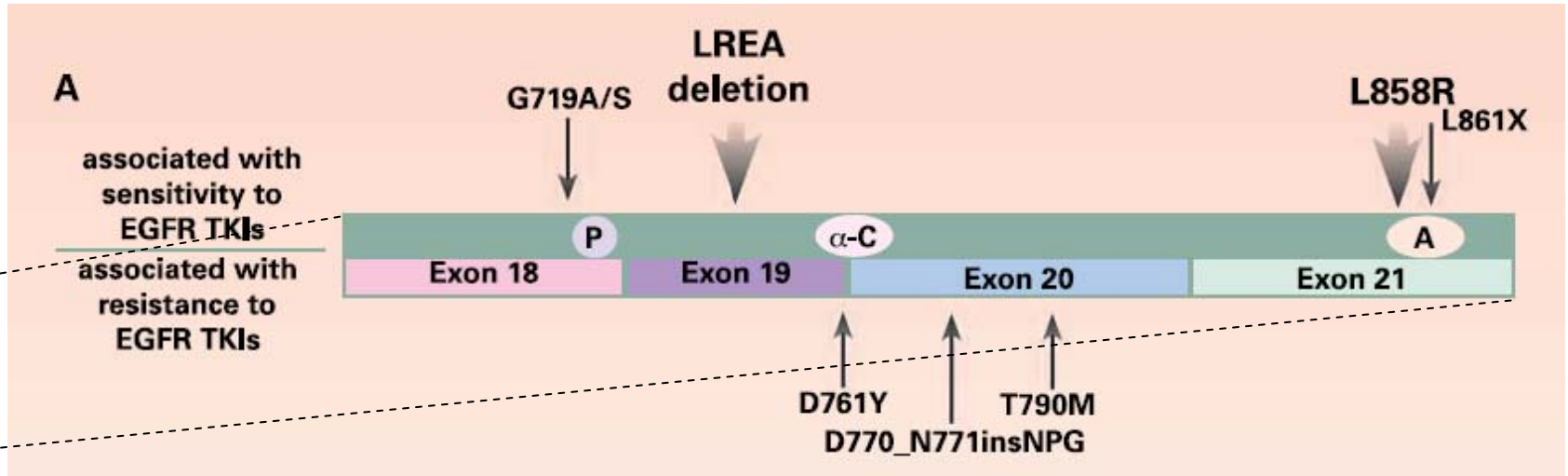
- L'EGFR muté active sélectivement les voies PI3K/Akt et STAT → survie cellulaire par résistance à l'apoptose.
- EGFR muté → transduction d'un signal de survie, dont la tumeur est dépendante (phénomène "d'addiction" à un oncogène).
- L'inhibition de ce signal addictif par les Tki entraîne la mort cellulaire.



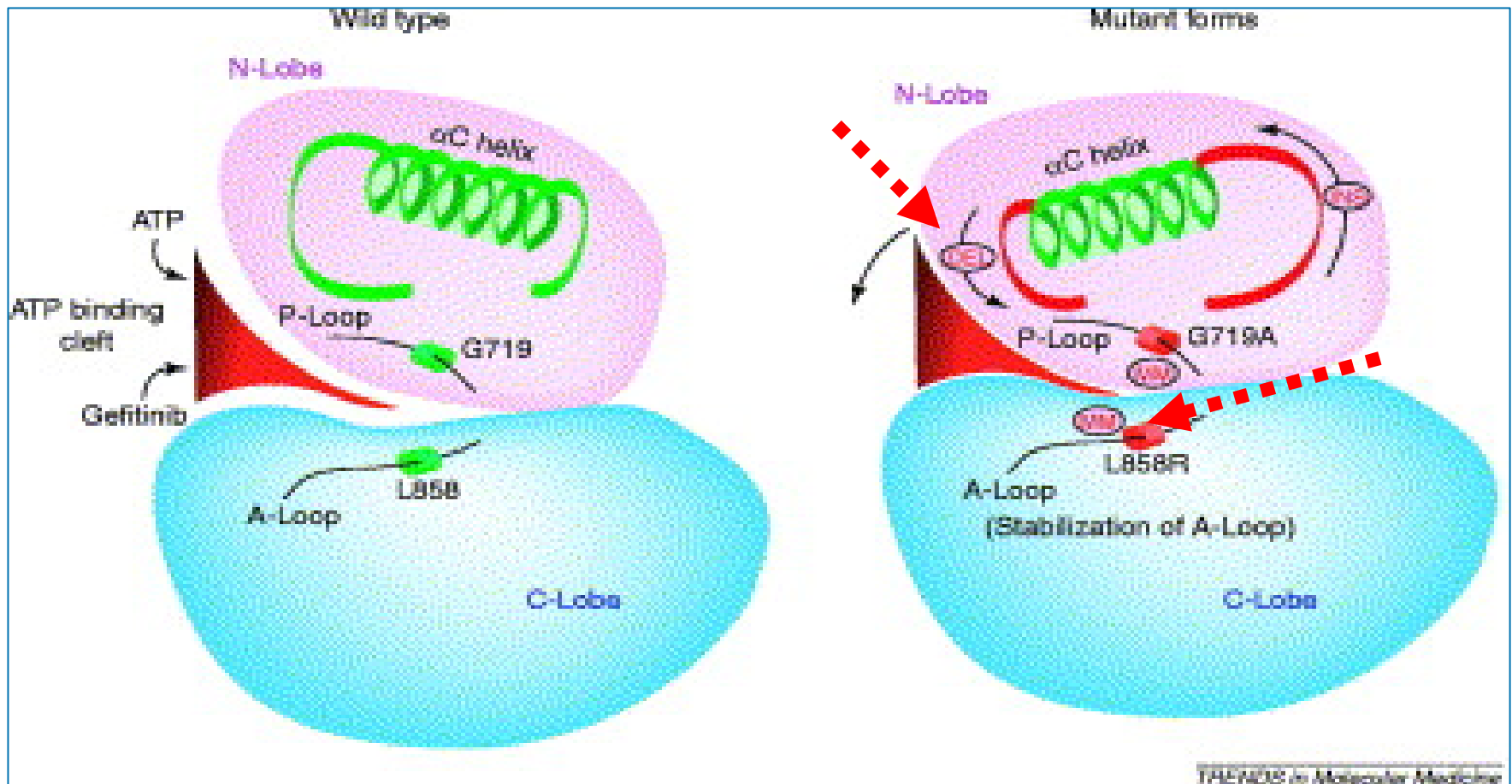
Gefitinib : données pré-cliniques



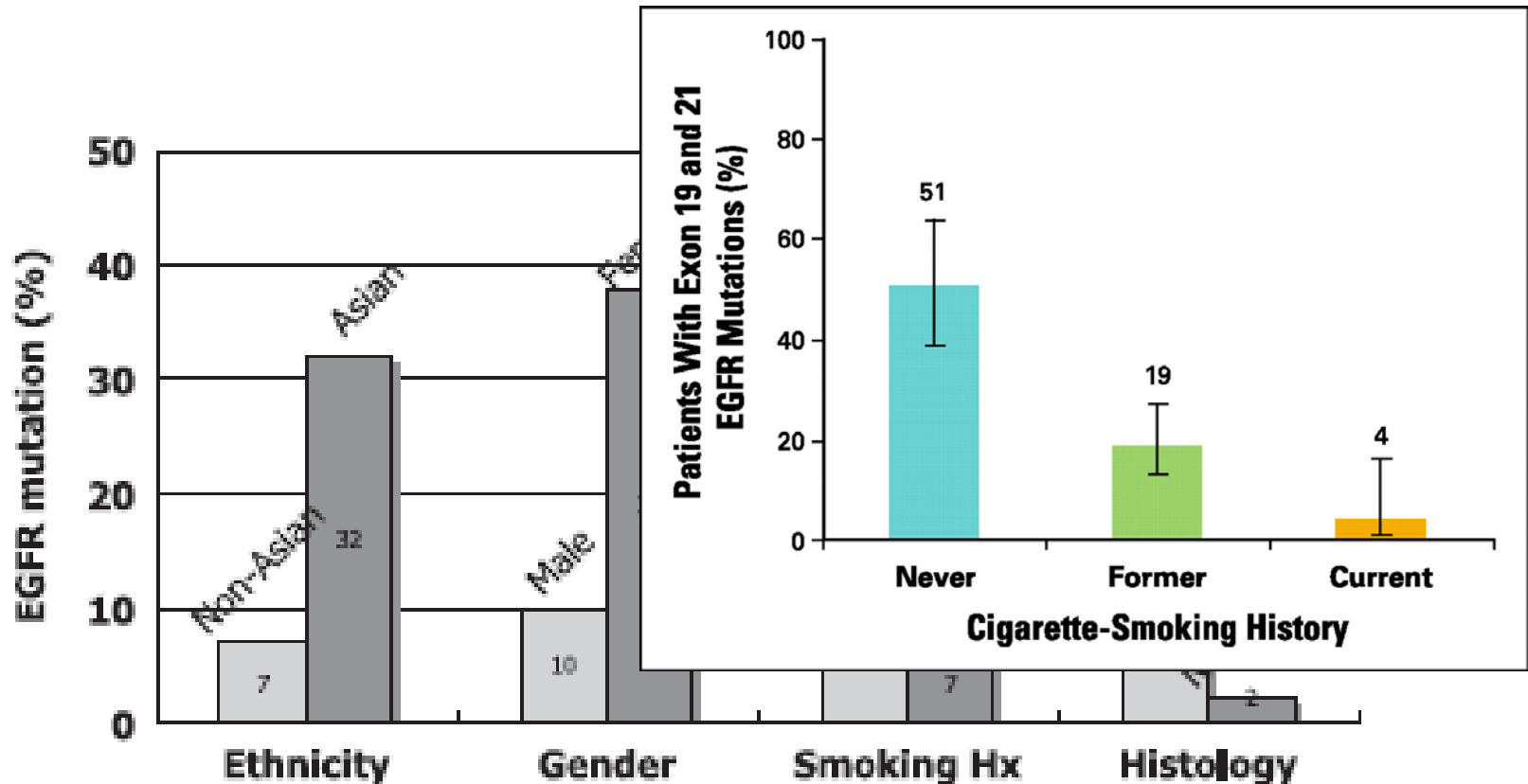
Mutations du domaine TK de l'EGFR



Mutations et structure du domaine TK de l'EGFR



Fréquence des mutations de l'EGFR



Limites techniques d'analyse des mutations de l'EGFR

Table 1. Methods for detecting *EGFR* mutations in lung cancer specimens

Technique	Reference	Sensitivity (% mutant DNA)	Mutations identified	Comprehensive detection of deletions and insertions?
Direct sequencing	Multiple	25	Known and new	Yes
PCR-SSCP	(10)	10	Known and new	Yes
TaqMan PCR	(11, 12)	10	Known only	No
Loop-hybrid mobility shift assay	(13)	7.5	Known only	Yes
Cycleave PCR	(14)	5	Known only	Yes
PCR-RFLP and length analysis	(15)	5	Known only	Yes
MALDI-TOF MS – based genotyping	(16)	5	Known only	No
PNA-LNA PCR clamp	(17)	1	Known only	No
Scorpions ARMS	(18)	1	Known only	No
dHPLC	(19 – 21)	1	Known and new	Yes
Single-molecule sequencing	(22)	0.2	Known and new	Yes
Mutant-enriched PCR	(23)	0.2	Known only	No
SMAP	(8)	0.1	Known only	No

Abbreviations: SSCP, single-strand conformation polymorphism; PNA-LNA: peptide nucleic acid – locked nucleic acid; MALDI-TOF MS, matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry; ARMS, amplified refractory mutation system; dHPLC, denaturing high performance liquid chromatography.

Hétérogénéité tumorale : statut EGFR et K-ras

Tumeur primitive vs métastases

Combined analysis of *EGFR* and *K-RAS* mutation status

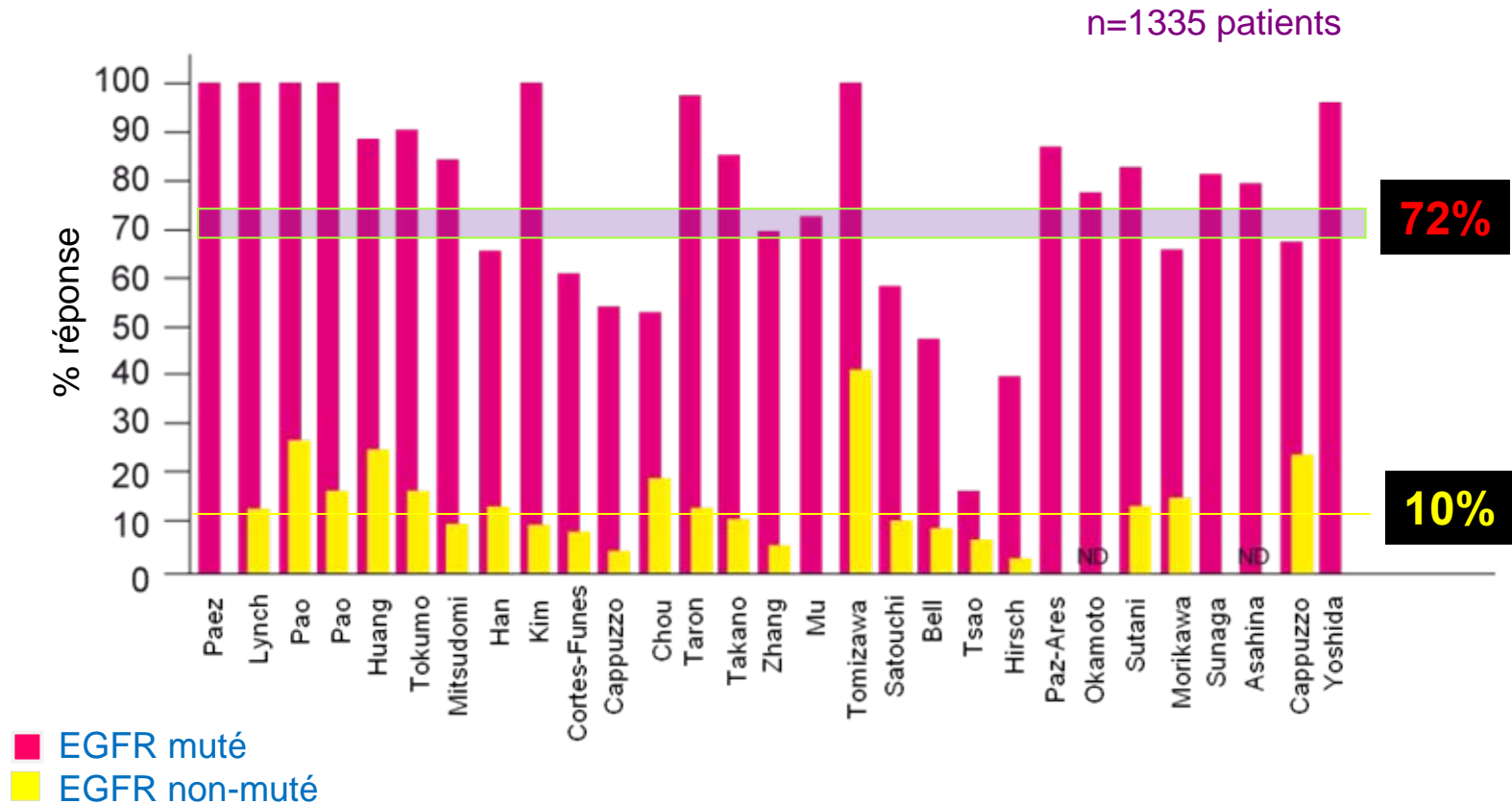
Primary/metastatic tumour

	wt/wt	wt/mut	mut/wt	mut/mut	Discordance
EGFR	18 (72%)	2 (8%)	4 (16%)	1 (4%) ^a	7 cases (28%)
K-RAS	17 (68%)	3 (12%)	3 (12%)	2 (8%)	6 cases (24%)

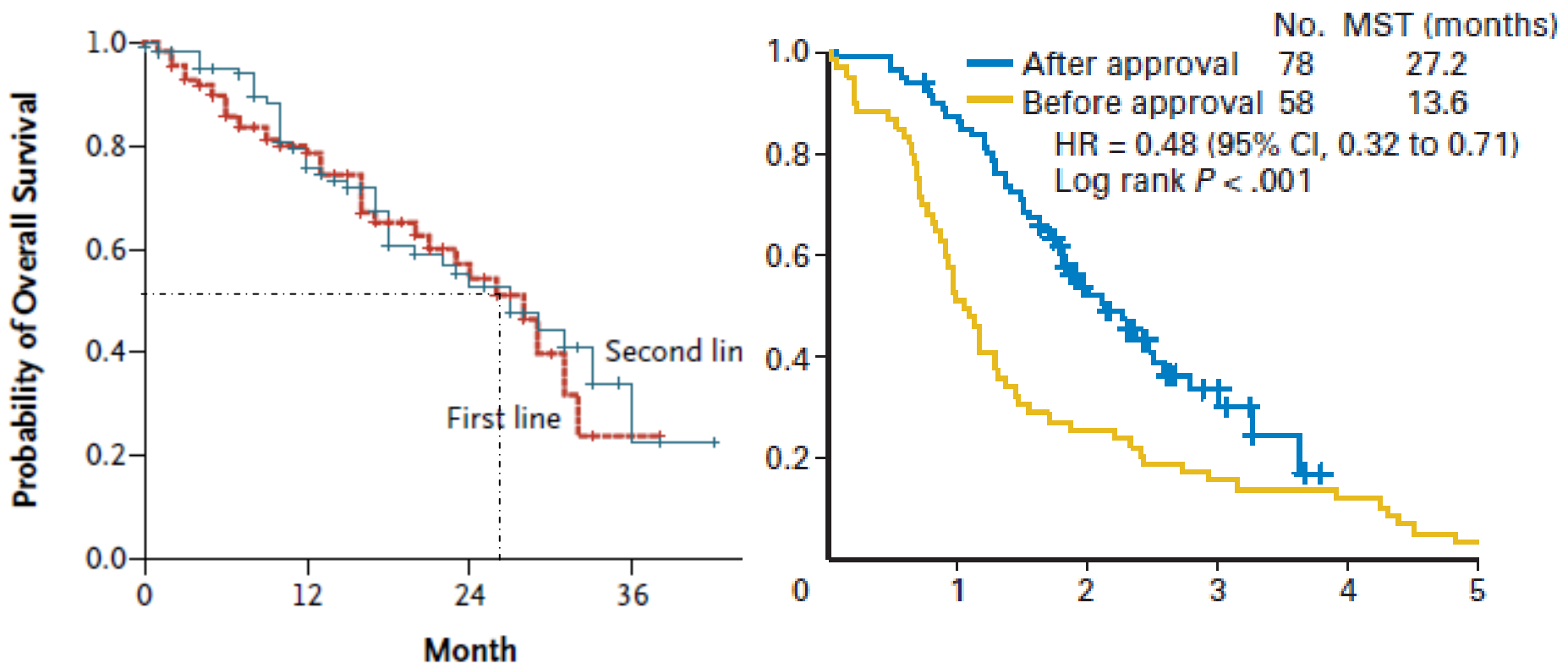
^aDel19/Del19 and T790M.

Mutations EGFR

et **réponse** au gefitinib/erlotinib



Survie des patients avec mutation EGFR traités par EGFR TKI (1^{ère} – 2^{ème} ligne)



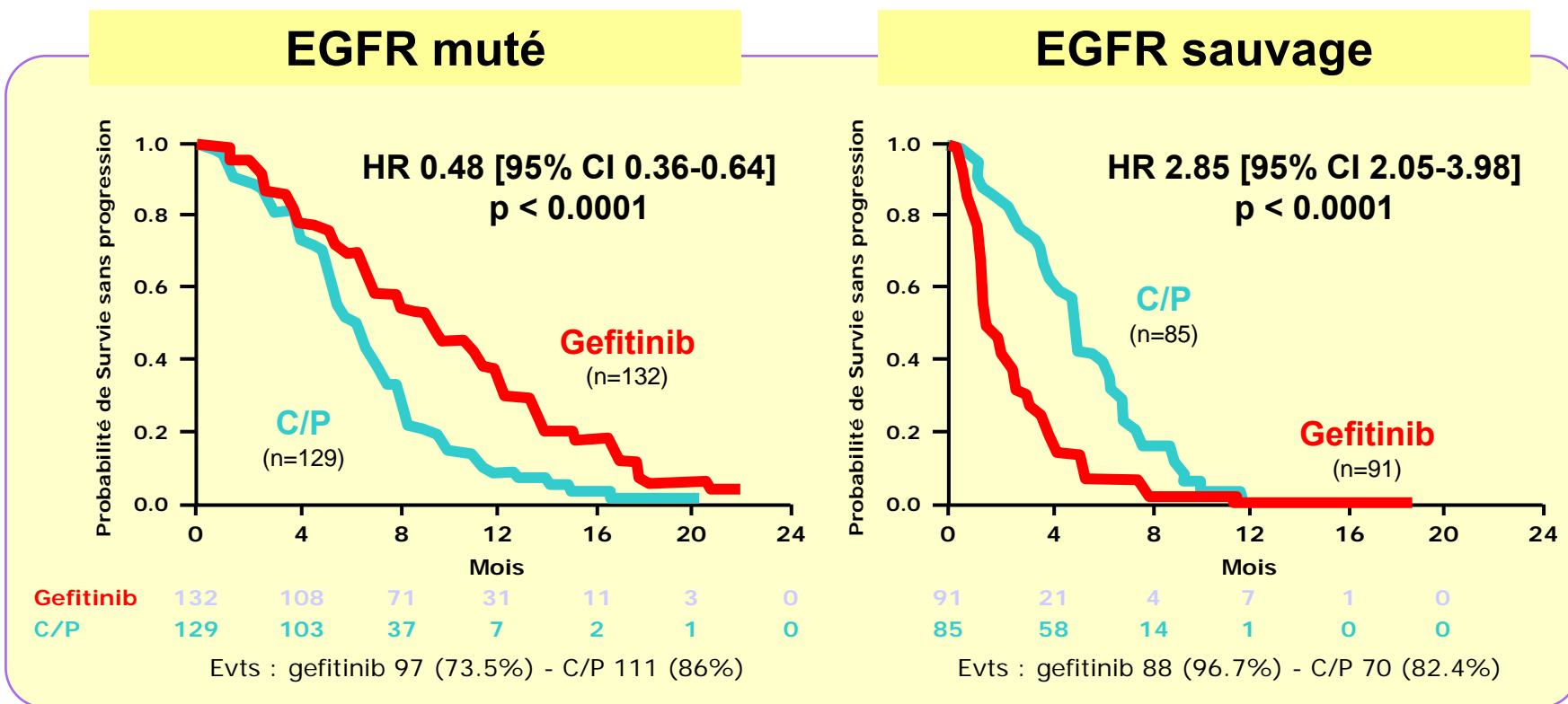
Mutations EGFR : facteur pronostique

Etudes (bras contrôle sans EGFR TKI)	EGFR muté Médiane survie	EGFR sauvage Médiane survie
BR21 (placebo)	8,3 mois	3,3 mois
Interest (docetaxel)	16,6 mois	6,0 mois
Intact 1-2 (P-gem ou Cb-paclitaxel)	19,4 mois	9,2 mois
Tribute (Cb-paclitaxel)	Non atteinte	12 mois
Talent (P-gemcitabine)	Non atteinte	340 jours

EGFR Tki en monothérapie de 1^{ère} ligne (IPASS)

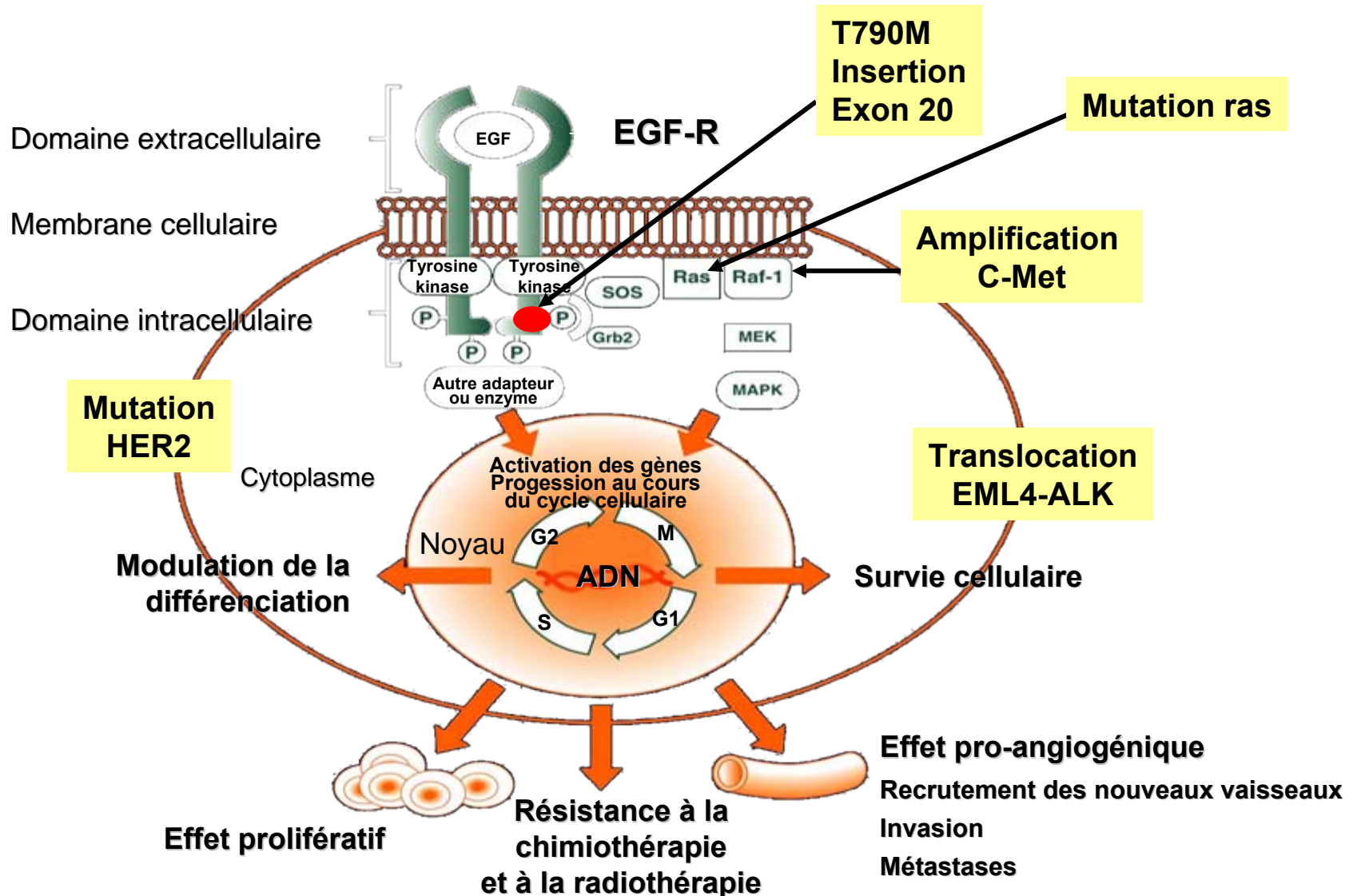
Signification **prédictive** des mutations de l'EGFR

Survie sans progression en fonction des mutations d'EGFR

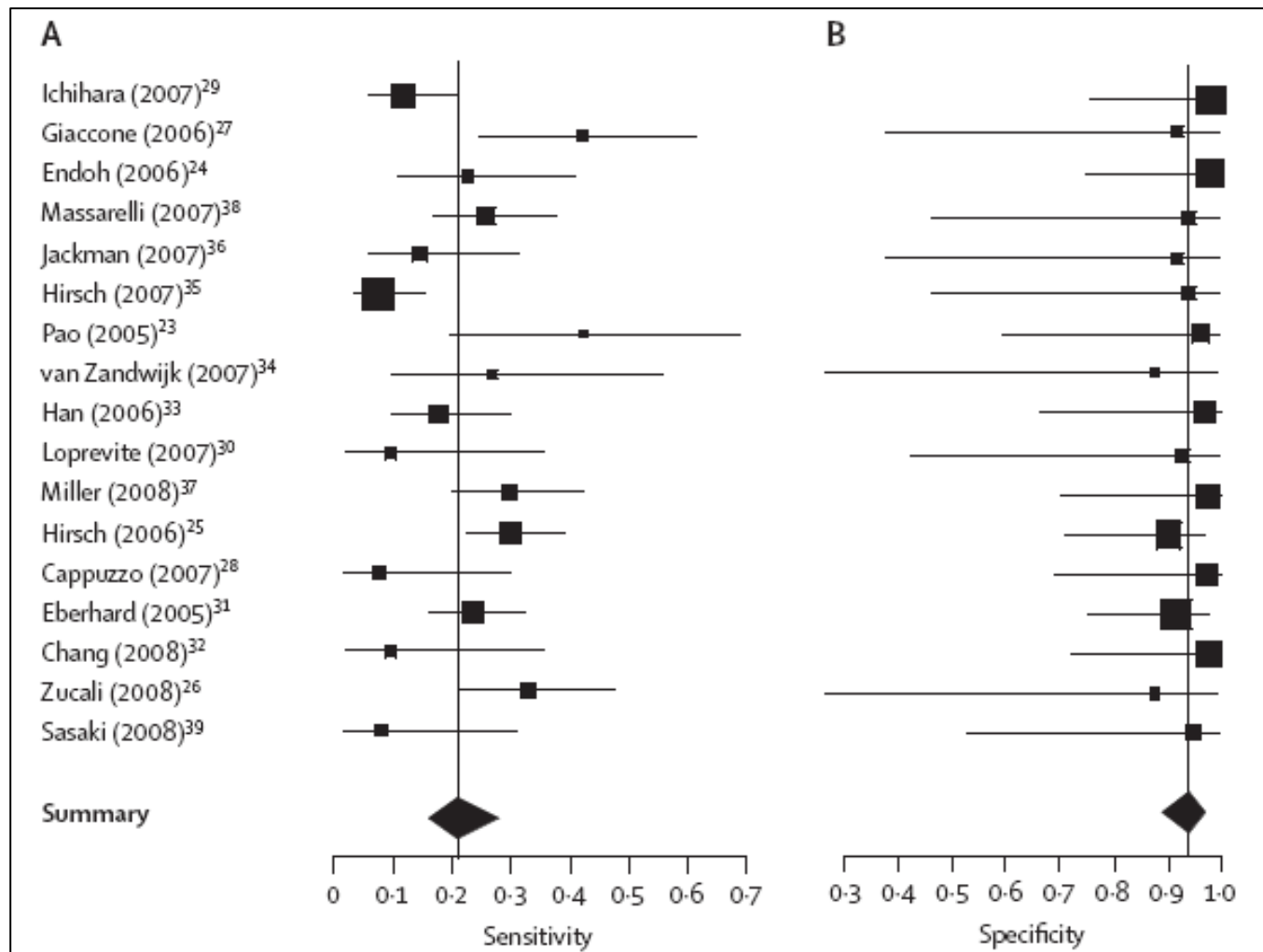


Test d'interaction : p<0.0001

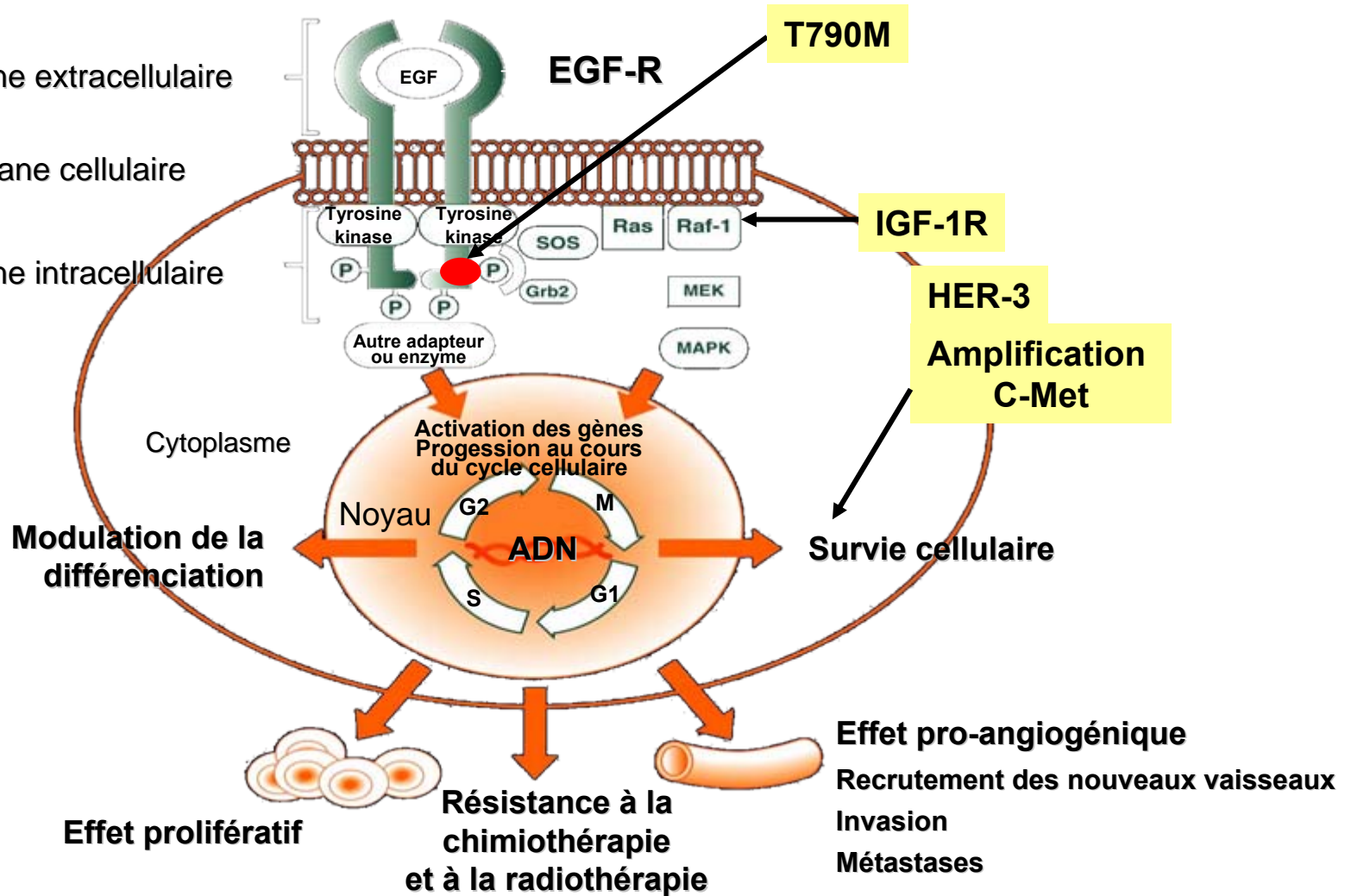
Résistance **primaire** aux EGFR TKIs



Sensibilité et spécificité des mutations de K-ras pour prédire l'absence de **réponse** aux EGFR TKIs

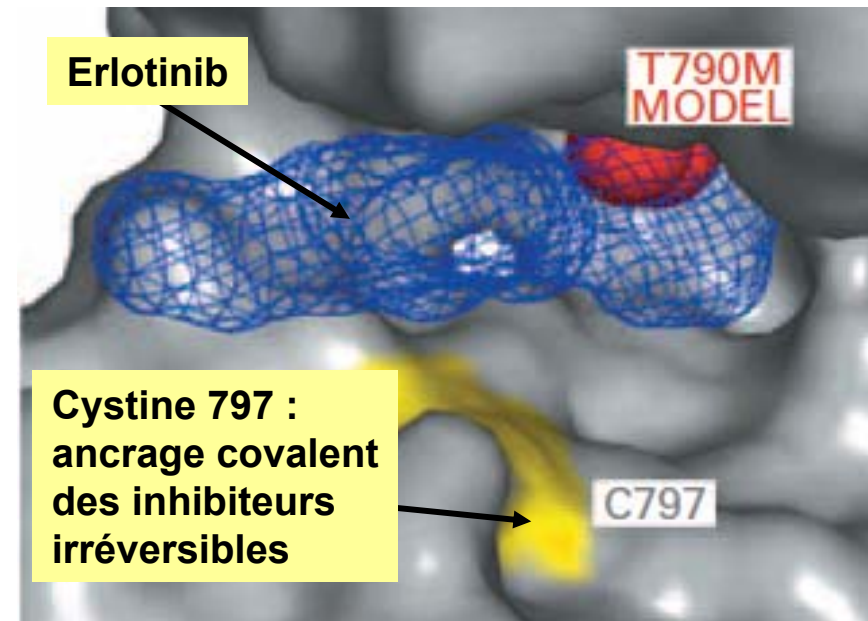
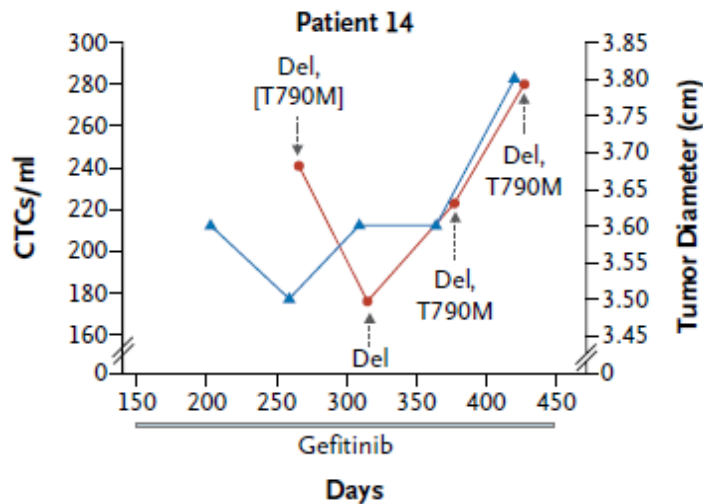


Résistance **acquise** aux EGFR TKIs



Réistance **acquise** aux EGFR TKIs

Mutation T790M



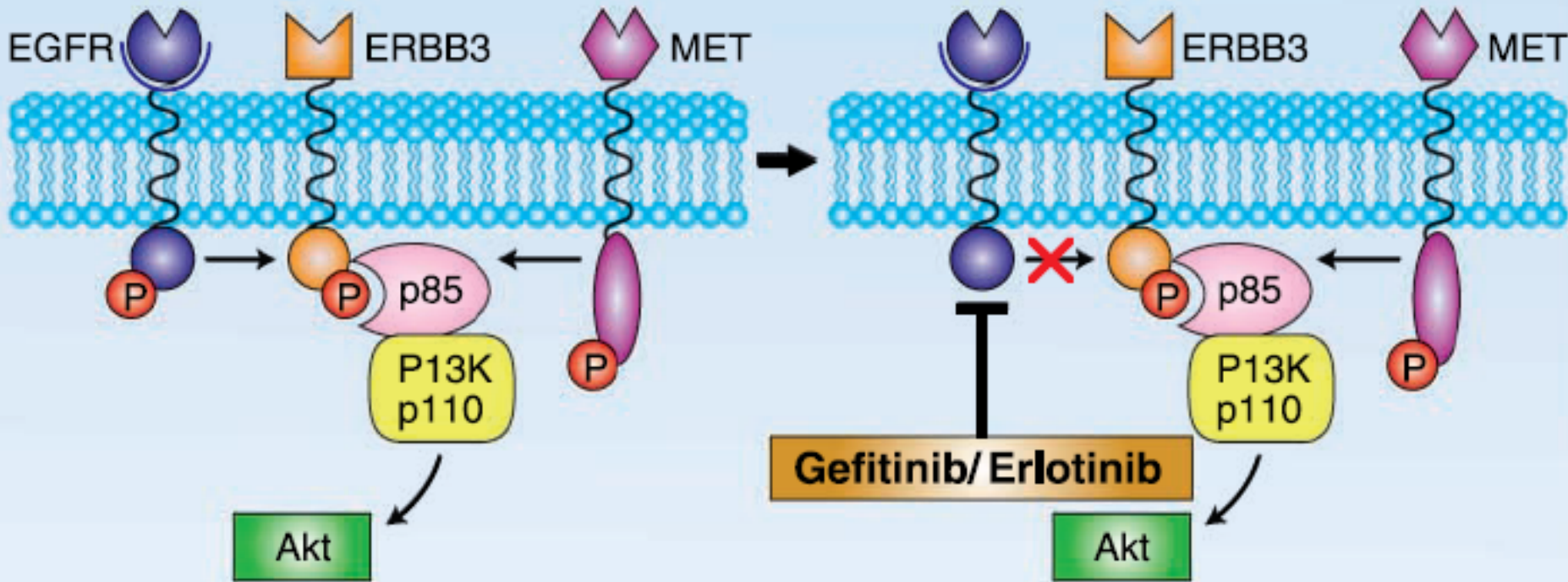
- Acquisition ou plus probablement sélection de la mutation T790M (≈ 50%)
 - tumeur demeurant "addictive" à la voie de l'EGFR
 - identification difficile (dilution allélique) , biopsie à la rechute (ADN circulant ?)
 - inhibiteurs irréversibles de l'EGFR

Inhibiteurs de la TK de l'EGFR : le futur

Molécule	Cible	R/I	EGFR wt	IC 50 (nM)		Dévpt
				H1975 L858R-T790M	HER2	
Gefitinib	EGFR	R	27	7000	3700	Com.
Erlotinib	EGFR	R	2	10 000	350	Com.
Lapatinib	EGFR, HER2, HER4	R	11	4000	9	III
PF00299804	EGFR, HER2	I	6	0,44	46	II
HKI-272	EGFR, HER2	I	92	20	59	II
EKB-569	EGFR	I	39	39	1255	II
CI-1033	HER 1-4	I	0,8	20	19	II
BIBW 2992	EGFR, HER2	I	0,5	93	14	III

Résistance **acquise** aux EGFR TKIs

Amplification de c-Met



- EGFR muté : activation de la voie pAkt par Erb-B3 (survie cellulaire)
- Amplification de MET : rétablissement de l'activation de pAkt par Erb-B3, malgré l'EGFR TKi

Conclusions : progrès liés à la voie de l'EGFR

- **Développement des EGFR TKis : découverte des mutations de l'EGFR :**
 - 1^{ère} subdivision moléculaire des adénocarcinomes ;
 - meilleure connaissance de l'oncogénèse des adénocarcinomes du non-fumeur.
- **Mutation EGFR : premier biomarqueur décisionnel dans le CBNPC :**
 - traitement de 1^{ère} ligne pour les tumeurs avec mutation de l'EGFR ;
 - bénéfice thérapeutique considérable chez $\approx 10\%$ patients caucasiens.
- **Questions non résolues :**
 - séquence optimale chimiothérapie – EGFR TKi pour les tumeurs EGFR mutées ;
 - rôle des EGFR TKis pour les tumeurs mutées de stade précoce ;
 - traitement des résistances acquises aux EGFR TKis de 1^{ère} génération ;
 - biomarqueurs pour les tumeurs avec EGFR "sauvage".