

Adénocarcinome pulmonaire métastatique EGFR muté (cas clinique)

S. OULD HADJ, S. LANASRI, E. KERBOUA, K. BOUZID,
EHS Centre Pierre et Marie Curie, Alger.

Résumé

Environ 10% des personnes atteintes d'un CBNPC (Cancer Bronchique Non à Petites Cellules) présentent une mutation du gène de l'EGFR. La recherche de cette mutation est pertinente seulement dans le cas des CBNPC qui sont à un stade de développement métastatique ou avancé. La présence d'une mutation est plus fréquente chez certaines catégories de patients. Elle se retrouve en effet plus souvent chez les femmes, les non-fumeurs, les personnes d'origine asiatique ou chez les personnes atteintes d'adénocarcinome. A cet égard, il nous semble intéressant de vous rapporter ce cas d'une patiente présentant un CBNPC avec cette mutation EGFR, prise en charge au service d'oncologie médicale du Centre Pierre et Marie Curie à Alger.

>>> Mots-clés :

CBNPC, EGFR, thérapie ciblées.

Observation clinique

C'est une femme née en mars 1957, originaire et demeurant à Alger, mariée et mère d'une fille, médecin de profession, aux antécédents (ATCD) familiaux de cardiopathie ischémique chez le frère, et ATCD personnels d'hypertension artérielle, et de diabète non insulino-dépendant sous traitement médical depuis 20 ans, et une intoxication tabagique occasionnelle depuis une dizaine d'années.

Son histoire de la maladie remontait à Avril 2018 où elle avait présenté un syndrome temporel fait de troubles mnésiques très espacés mais recrudescents, des céphalées paroxystiques soulagées par la prise d'antalgiques, puis une aphasie. Devant la persistance de la symptomatologie elle avait consulté chez son médecin qui avait demandé une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale qui avait retrouvée deux processus intra parenchymateux

Abstract

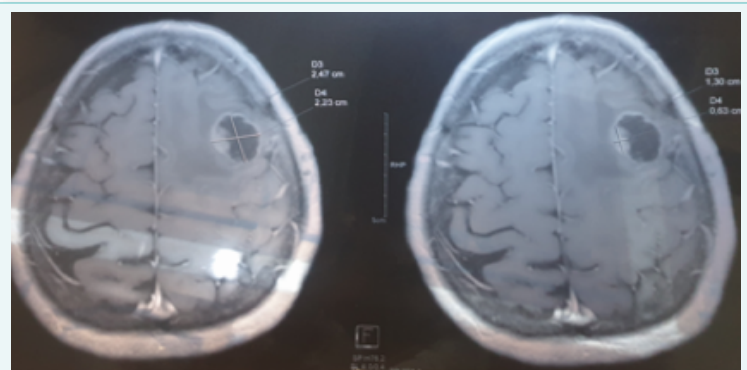
About 10% of patients with NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) have an EGFR mutation. The search for this mutation is relevant only in the case metastatic or advanced stage of NSCLC. This mutation is more frequent in few categories of patients. It is indeed found more often in women, non-smokers, people of Asian origin or in people with adenocarcinoma. In this regard, it seems interesting to report this case of a patient with NSCLC with EGFR mutation, treated in medical oncology department of Centre Pierre et Marie Curie, Algiers.

>>> Key-words :

NSCLC, EGFR, targeted therapy.

gauche expansifs, un frontal de 22*19 mm et un autre temporel de 32*27 mm.

Ces lésions sont entourées d'une importante réaction œdémateuse expansive effaçant les sillons corticaux en regard avec effet de masse sur le ventricule latéral évocatrices de localisations secondaires.



IRM cérébrale avril 2018

Devant ces images fortement évocatrices de localisations secondaires, une recherche étiologique s'imposait, un PET scanner à la recherche de la tumeur primitive avait été demandé, ce dernier avait retrouvé le 5 mars 2018, une masse tumorale parenchymateuse du segment apical du lobe inférieur du poumon gauche, hyper métabolique (SUV max 24,68), mesurant 50/63/79 mm avec envahissement scissural et une large base d'implantation pariétale et costo-vertébrale, sans signe d'envahissement en regard avec une adénopathie non hypermétabolique de la loge de baryté de 7 mm dont la nature métastatique ne pouvait être formelle, il n'avait pas trouvé par ailleurs d'autres foyers hypermétaboliques suspects.

Devant ce tableau clinique et radiologique évoquant un néoplasie pulmonaire lobaire inférieure gauche avec métastases cérébrales révélatrices, classée T4N0M1b de stade IVb ; une biopsie avait été demandée sur la tumeur primitive mais malheureusement cette dernière n'avait pas été concluante, ce qui nous avait amené à faire une biopsie stéréotaxique dans un service de neurochirurgie. Le diagnostic histologique d'adénocarcinome pulmonaire avait été posé avec à l'immunohistochimie une mutation activatrice sur l'exon 18.

Notre patiente avait été orientée pour faire une radiothérapie cérébrale stéréotaxique qui avait été réalisé au Maroc, à son retour au mois de mai 2018 un traitement médical type thérapie ciblée par un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) avait été entamé à la dose de 250 mg dose quotidienne, ce traitement avait été bien conduit et très bien toléré avec une réponse thérapeutique qui avait été estimée à 75% lors de la première évaluation.

Après un suivi de 16 mois, une progression radiologique avait été rapportée tant sur le plan local pulmonaire que sur le plan cérébral, ce qui nous avait contraint à arrêter le traitement et à rechercher à l'histologie la mutation de résistance T 790M qui lui avait valu un autre déplacement au Maroc. Malheureusement, cette mutation n'était pas retrouvée, et un traitement par chimiothérapie type sels de platine associé au pémétréxed tous les 21 jours, avait été instaurée chez elle, dès son retour en septembre 2019, ce dernier et malgré une toxicité assez importante avait conduit à une réponse objective qui avait été estimée cette fois-ci à 50%.

Mais la patiente n'en pouvait plus et avait demandé qu'on fasse la recherche du PDL1 sur ses blocs de prélèvements anatomopathologiques, ce dernier examen avait retrouvé une surexpression du PDL1 à raison de 80%, à cet effet nous avons donc entamé un traitement par immunothérapie type pembrolizumab à la dose de 200 mg mensuel.

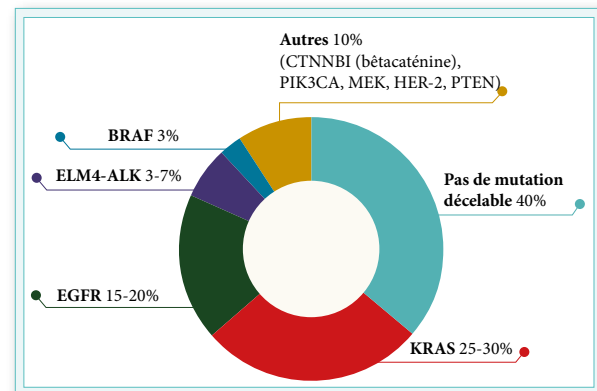
Ce dernier avait été bien toléré mais avait conduit à une progression radiologique après 8 cycles de traitements. Nous avons donc associé la chimiothérapie à ce traitement par immunothérapie car la patiente avait émis le désir de garder l'immunothérapie mais malheureusement après 3 cycles, notre patiente avait été infectée par la Covid-19 en novembre 2020 est actuellement en très mauvais état général.

Nous avons obtenu chez notre patiente un bénéfice de 16 mois de survie sans progression avec la thérapie ciblée anti EGFR au profil d'une bonne tolérance et observance du traitement. Malgré les réticences de la patiente le traitement standard avec chimiothérapie avait permis une réponse thérapeutique objective avec un gain en survie mais au prix d'une toxicité non négligeable.

Nous avons suivi notre patiente durant 30 mois, depuis le début de sa maladie en avril 2018 jusqu'à ce jour, le 1^{er} février 2021, ou nous venons de la perdre suite aux complications de sa Covid-19.

Discussion

Les mutations les plus fréquemment retrouvées dans l'adénocarcinome pulmonaire sont mentionnées dans la figure ci-dessous, ces mutations sont généralement activatrices et mutuellement exclusives.



Le gène EGFR, situé sur le bras court du chromosome 7 (7p11.2), comporte 28 exons et code pour une protéine transmembranaire comportant un site extra-membranaire (récepteur) et un domaine cytoplasmique avec une activité tyrosine kinase. L'EGFR fait partie de la famille de récepteurs tyrosine kinase HER/erbB comprenant quatre protéines (EGFR/HER-1, HER-2/neu, HER-3, HER-4) avec une structure moléculaire similaire.

La liaison du ligand avec l'EGFR entraîne une activation du système tyrosine kinase et une transduction du signal en aval contrôlant la prolifération, l'apoptose, l'angiogenèse, l'invasion tumorale. Les mutations de l'EGFR

sont présentes dans environ 10% des CNPC. Elles sont plus fréquentes dans les adénocarcinomes (15-20%), en particulier chez les patients de sexe féminin, non-fumeurs et d'origine asiatique (environ 40-50%). Elles sont associées à un meilleur pronostic (survie globale de 37 mois). Il s'agit majoritairement de mutations des exons 18-21 avec dans 90% des cas des délétions de l'exon 19 (associées à 70-100% de réponses aux TKI) ou des mutations ponctuelles dans l'exon 21 (associées à 20-70% de réponses aux TKI). Les cellules cancéreuses avec ces mutations de l'EGFR ont une sensibilité augmentée aux TKI ; d'une part, parce que leur survie dépend de cette voie de signalisation et, d'autre part, parce que les TKI ont vraisemblablement une plus grande affinité avec l'EGFR muté.

L'évaluation de l'efficacité potentielle des traitements anti-EGFR chez des patients avec un CNPC est malheureusement compliquée du fait qu'il existe de nombreuses mutations différentes de l'EGFR. Certaines mutations de l'EGFR comme T790M (primaire ou secondaire), en diminuant l'affinité du médicament avec l'EGFR, prédisent à l'inverse une résistance à la thérapie. Par ailleurs, une résistance acquise s'observe chez les patients après traitement par des anti-EGFR de type TKI, due au développement de nouvelles mutations (par exemple : T790M).

Bien qu'il s'agisse de la mutation la plus fréquente (25-30%), il n'existe pour l'instant pas de thérapie ciblée pour KRAS. Typique chez les patients fumeurs, elle est associée à une résistance à l'anti-EGFR et à un mauvais pronostic (survie globale de quinze mois).

Les mutations du gène BRAF (par exemple : V600E), codant pour une kinase située immédiatement en aval de KRAS dans la voie de signalisation, se retrouvent dans environ 3% des adénocarcinomes avec EGFR et KRAS non mutés. Elles sont aussi associées à une résistance aux anti-EGFR.

Le gène de fusion ALK-EML4 (Anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase-Echinoderm microtubule-associated protein-like 4) sur le chromosome 2p est présent dans environ 3-7% des adénocarcinomes.

Certaines mutations peuvent être associées à une morphologie et/ou à des sous-types histologiques particuliers d'adénocarcinomes. De ce fait, les mutations les plus probables, et à rechercher en priorité pourraient être prédites sur la base de la morphologie de l'adénocarcinome. Bien que les mutations de l'EGFR fassent actuellement partie des tests moléculaires courants pour le CBNPC, d'autres cibles thérapeutiques potentielles sont en cours

d'investigation (par exemple : BRAF, HER-2, c-KIT). Il est donc très probable que le nombre et la diversité de ces analyses moléculaires augmentent dans le futur, globalement mais aussi pour chaque cas individuel.

Aussi il faut savoir que le carcinome pulmonaire non à petites cellules est une maladie hétérogène dont les femmes constituent un sous-groupe distinct, en augmentation. Des variations dans l'expression et le taux de mutation dans plusieurs voies de signalisation, des capacités de réparation de l'ADN moindre ainsi que des effets hormonaux sont des facteurs pouvant expliquer les disparités observées entre hommes et femmes face au CBNPC.

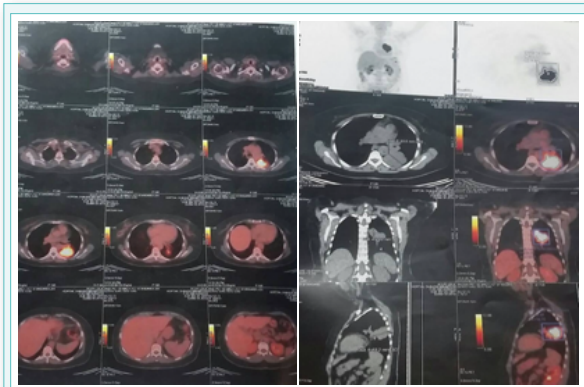
Globalement, les femmes présentent des cancers pulmonaires avec un profil plus favorable ainsi qu'un taux de réponses aux traitements classiques (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie) meilleur que les hommes. Ces distinctions biologiques et leur impact sur la survie rendent indispensable la stratification par genre dans les études cliniques.

En effet, une meilleure compréhension des différences moléculaires des tumeurs pulmonaires chez l'homme et la femme permettra d'ouvrir de nouvelles voies de recherche et de développer des prises en charge plus personnalisées afin d'améliorer le pronostic de patients atteints d'un CBNPC.

Conclusion

Les nouvelles thérapies ciblées reposent sur une étude moléculaire de l'oncogenèse, de la prolifération et de l'environnement tumoraux dans leur grande complexité. Cibler le récepteur EGFR semble représenter une stratégie intéressante dans les CBNPC métastatiques, potentiellement en toute ligne de traitement. La stratégie de blocage de l'EGFR suscite également un vif intérêt dans les stades plus précoces de la maladie, par exemple dans des prises en charges multimodales à visée curative pour les tumeurs encore localisées.

En deçà de ces données empiriques, la recherche de base et translationnelle est centrale dans l'identification des facteurs prédictifs de survie liés à l'administration de ces traitements, afin de savoir sélectionner de façon optimale à l'avenir les patients qui doivent – ou ne doivent pas – en bénéficier. De nouveaux inhibiteurs irréversibles de la tyrosine-kinase de l'EGFR sont actuellement développés et permettent une réponse durable chez des patients choisis. Ces développements laissent augurer, à terme, de réels progrès dans la prise en charge du cancer du poumon.



Pet scanner de mai 2018

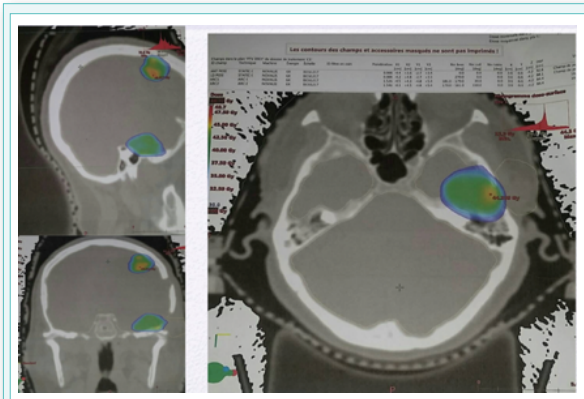


Image de contouring pour radiothérapie stéréotaxique

Date de soumission

08 Février 2021

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH et coll. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-25.
2. Société canadienne du cancer. Tumeurs cancéreuses du poumon. [en ligne] <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/lung/lung-cancer/cancerous-tumours/?region=qc> (site visité le 23 décembre 2018).
3. Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Tagrisso — Cancer du poumon non à petites cellules. Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments. [en ligne] <http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/>

Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/ Juin_2017/Tagrisso_2017_06.pdf (site visité le 9 juin 2018).

4. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H et coll. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016;387:1415-26.
5. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mut Map II). *Am J Cancer Res* 2015;5:2892-911.
6. Sun JM, Park K. Can we define the optimal sequence of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer? *Curr Opin Oncol* 2017;29:89-96.
7. Sullivan I, Planchard D. Osimertinib in the treatment of patients with epidermal growth factor receptor T790M mutation-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience. *Ther Adv Respir Dis* 2016;10:549-65.
8. Kuiper JL, Heideman DAM, Thunnissen E, Paul MA, van Wijk AW, Postmus PE et coll. Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsies in EGFR-mutated NSCLC patients. *Lung Cancer* 2014;85:19-24.
9. AstraZeneca. Monographie de produit : TAGRIS- SOMD (osimertinib). [en ligne] https://www.astrazeneca.ca/content/dam/azca/downloads/production_formation/tagrisso-product-monograph-fr.pdf (site visité le 2 juin 2018).
10. AstraZeneca. Approbation par Santé Canada de TAGRIS-SOMD (osimertinib) pour le traitement des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique porteur de la mutation T790M de l'EGFR. [en ligne] <https://www.astrazeneca.ca/fr/media-contacts/press-releases/2016/approbation-par-sant%C3%A9-canada-de-tagrisso.html#> (site visité le 2 juin 2018).
11. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS et coll. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-40.
12. Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK, Kurata T, Kim DW, John T et coll. Osimertinib as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:841-9.
13. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH et coll. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer—Supplementary Appendix. [en ligne] https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1713137#article_supplementary_material (site visité le 9 juin 2018).
14. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH et coll. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer—Protocol. [en ligne] https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1713137/suppl_file/nejm1713137_protocol.pdf (site visité le 9 juin 2018).