

# Cancers du poumon: Vers une médecine personnalisée

Pr Pierre FOURNEL  
Département d'Oncologie Médicale



## 2 concepts nouveaux en cancérologie

- La personnalisation de la prise en charge:
  - En fonction de caractéristiques du patient,
  - En fonction de caractéristiques biologiques propres à la tumeur:
    - **Biomarqueurs+++**
    - Notion de cible moléculaire
    - Thérapeutiques ciblées
- La chronicisation de la maladie cancéreuse:
  - Allongement de la durée de vie des patients,
  - Thérapeutiques au long cours, souvent par voie orale,
  - Déjà connue pour certaines pathologies comme les cancers du sein ou de la prostate,
  - Observée pour des cancers de mauvais pronostic comme certains cancers du poumon

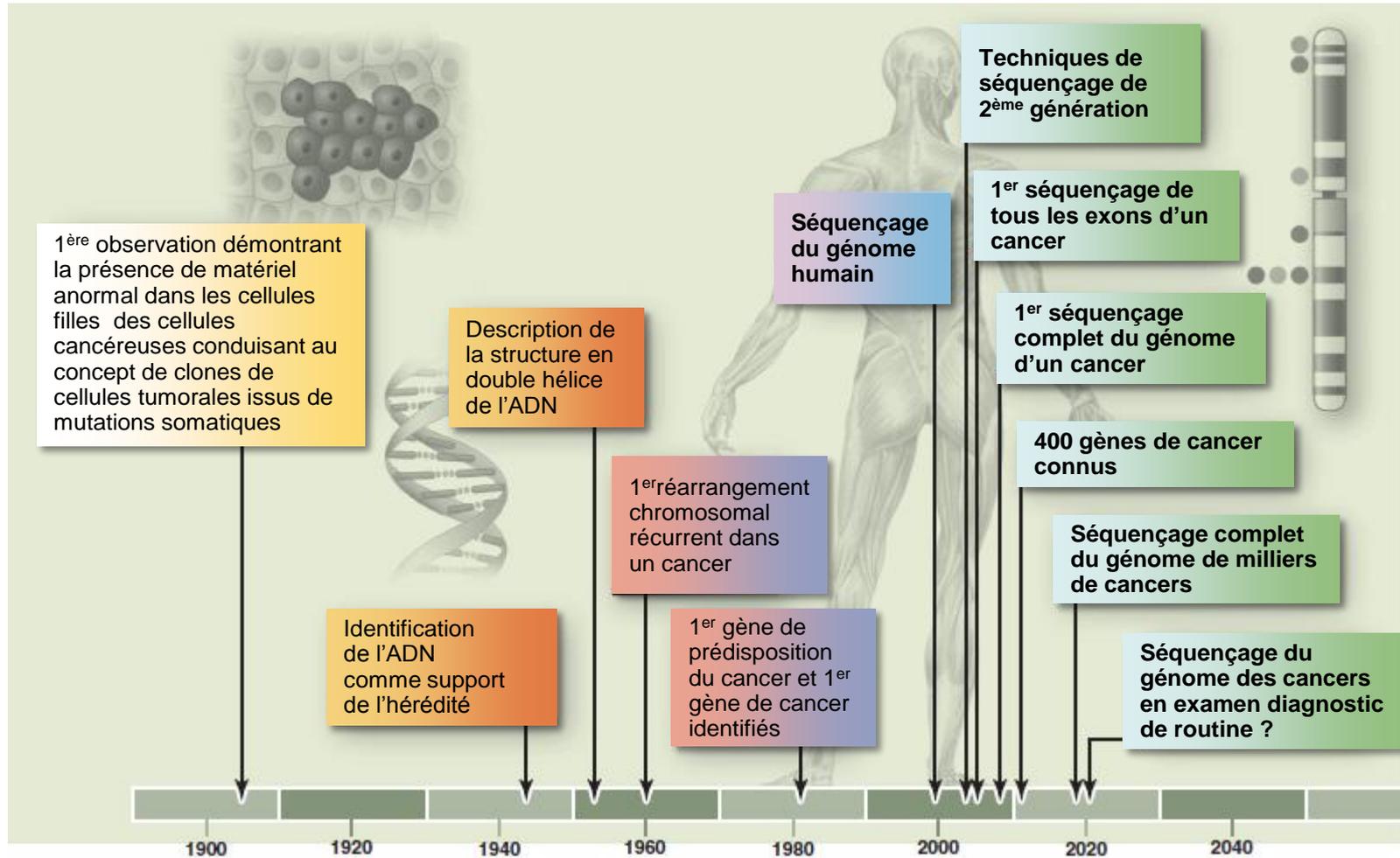
# La médecine personnalisée:

- Concept parfaitement adapté à la cancérologie :
  - Maladie grave et potentiellement mortelle (150 000 décès en 2011 en France),
  - Traitements conventionnels lourds et toxiques,
  - Coût important pour la société pour un bénéfice parfois médiocre,
  - Résultats des traitements classiques encore très décevants pour certaines localisations,

# La médecine personnalisée:

- En cancérologie:
  - Médecine personnalisée = médecine de précision,
  - Progrès énormes depuis 15 ans grâce au développement de la biologie moléculaire, c'est-à-dire l'analyse des gènes de la tumeur maintenant possible en routine,
  - Identification de cibles « moléculaires »,
  - Mise à disposition des patients de nouvelles thérapeutiques dites « ciblées » et de bio-thérapies,
- 2 objectifs:
  - Guérir le plus grand nombre de patients,
  - Augmenter la durée de vie des autres:
    - ➔ **Chronicisation de la maladie cancéreuse**

# Les grandes étapes des découvertes en oncologie

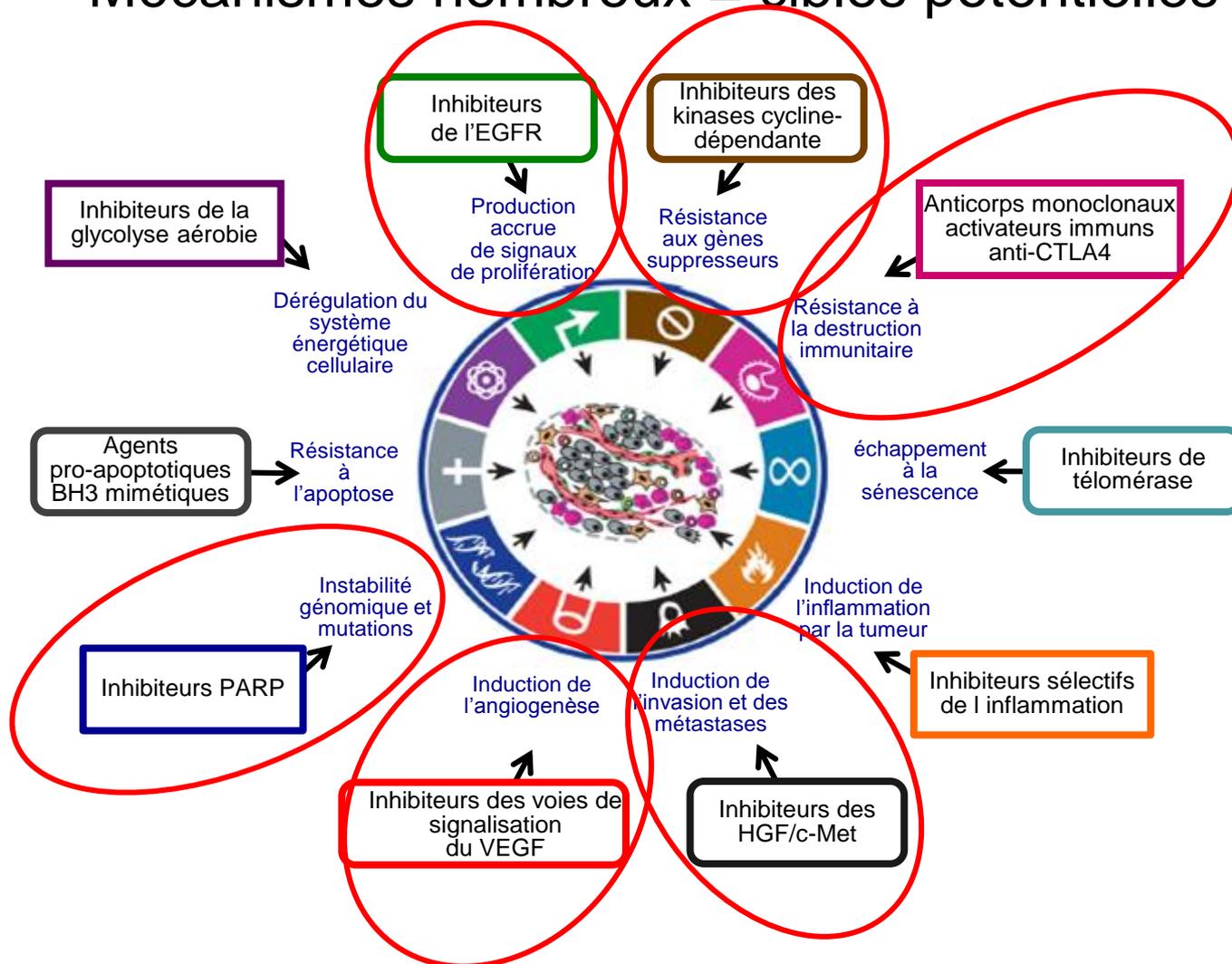


# Notion de cible moléculaire en cancérologie:

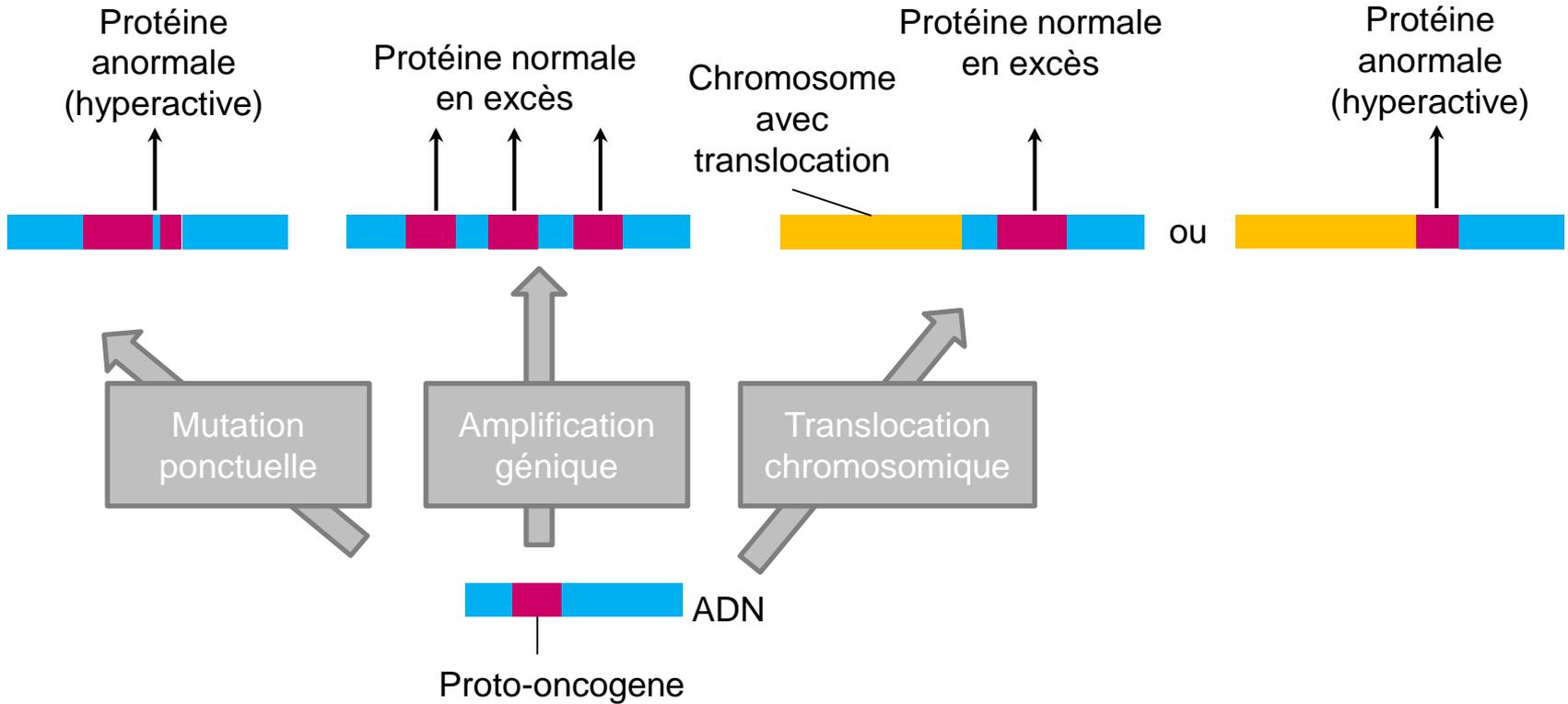
- **Une cible moléculaire en cancérologie est une anomalie moléculaire qui joue un rôle essentiel dans le processus d'oncogénèse = driver :**
  - Survie cellulaire,
  - Prolifération cellulaire, etc....
- Tout élément ou événement moléculaire caractérisant une cellule tumorale (protéine, glucide, lipide, ...), peut d'un point de vue théorique constituer une cible thérapeutique potentielle.
- **Pour qu'une cible soit pertinente, elle doit être exprimée par un grand nombre de cellules tumorales et être accessible à une thérapeutique,**
- **Elle doit être permanente au cours de l'évolution du cancer,**
- Plusieurs exemples en cancérologie:
  - Imatinib dans les GIST (Kit) et la LMC (Abl),
  - Trastuzumab ciblant HER2 dans les cancers du sein et de l'estomac,
  - Vemurafenib ciblant la mutation V600E de Braf dans les mélanomes.

# Mécanismes de l'oncogénèse:

Mécanismes nombreux = cibles potentielles



# Les mécanismes d'altération des oncogènes



# Concept de thérapie moléculaire ciblée

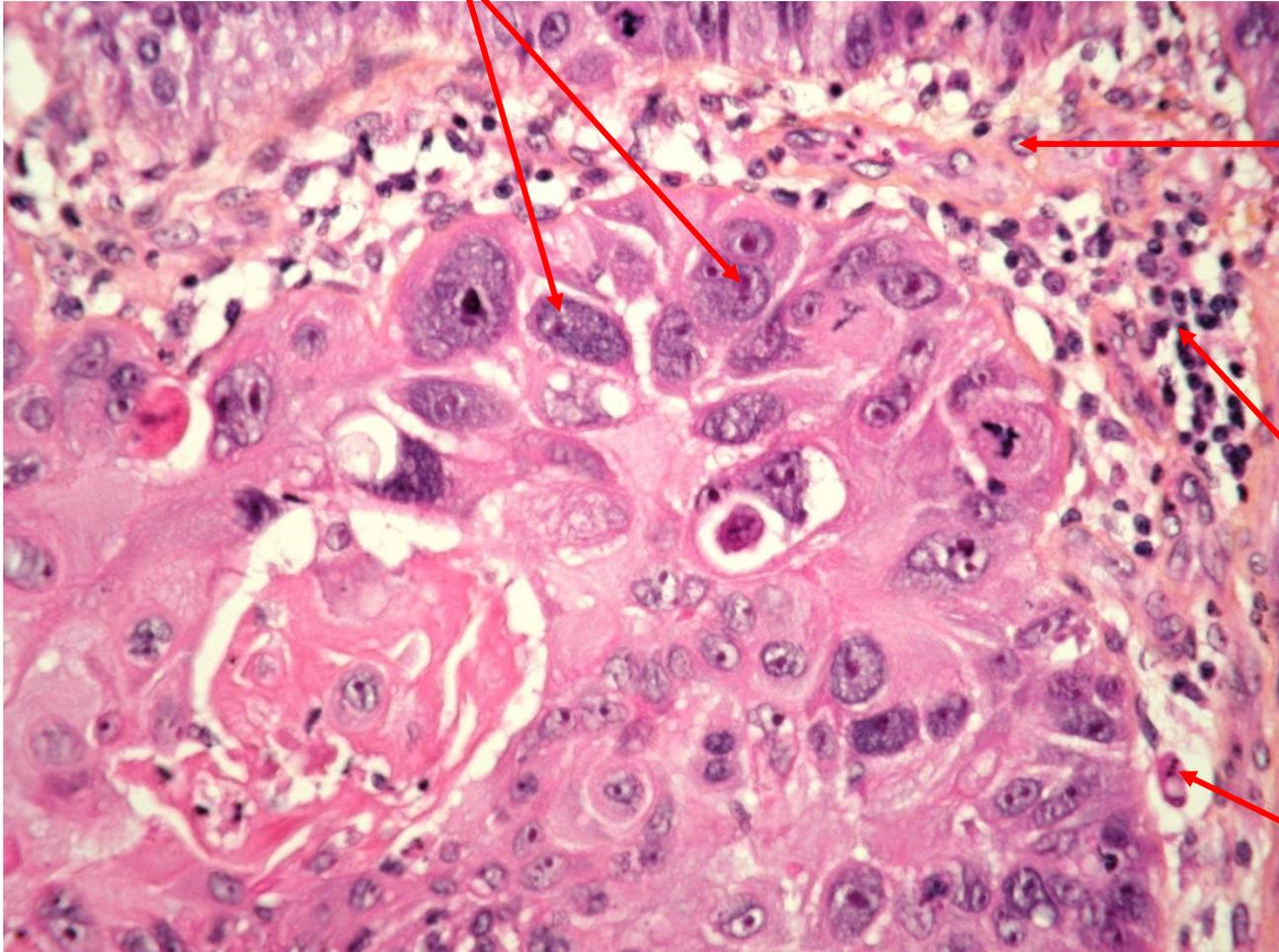
- Le concept de cible ne peut pas être séparé de celui de thérapie ciblée:
  - C'est l'efficacité validée de la thérapie qui permet souvent d'attribuer à une molécule la qualité de cible :
    - Ex : identification des mutations activatrices d'EGFR chez des patients traités par gefitinib présentant une excellente réponse et une survie prolongée.
- Une thérapie ciblée agit sur un des mécanismes à l'origine du cancer et non plus sur les conséquences de l'oncogénèse comme la chimiothérapie ou la radiothérapie,
- En réalité tout n'est pas si simple en raison de la multiplicité des voies de signalisation intracellulaires et de l'hétérogénéité des tumeurs.

# Différents types de cibles

- Cibler la cellule tumorale:
  - Cibles passives ou « passagers »:
    - Ex: CD20 dans les lymphomes.
  - Cibles actives ou « drivers » à l'origine d'une véritable « addiction oncogénique » de la cellule tumorale
    - Ex: mutations du récepteur d'EGF dans les cancers du poumon.
  - Cibles spécifiques d'une tumeur:
    - Ex: mutations de C-Kit dans les GIST.
- Cibler l'environnement de la tumeur:
  - Bloquer l'angiogénèse tumorale indispensable au développement de la tumeur,
  - Restaurer une immunité anti-tumorale efficace.

# Différents types de cibles

Cellules tumorales



Stroma

Cellules  
immunitaires

vaisseau

# De la cible au médicament : les grandes phases du développement

**Identification des cibles potentielles**

**Validation de la pertinence de la cible : apport de la preuve du concept**

**Mesure de l'expression de la cible**

**Evaluation de la réponse de la cible au candidat médicament**

**Recherche de marqueur d'activité du candidat médicament**

**Mesure de la réponse clinique**

# **Comment rechercher en pratique ces biomarqueurs?**

# 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers



# Marqueurs prédictifs d'accès à une thérapie ciblée en France

Marqueurs prédictifs déterminant l'accès à une thérapie ciblée		
Cancer du sein	Amplification de <i>HER2</i>	Prescription du trastuzumab dans le cancer du sein métastatique et en adjuvant dans le cancer du sein précoce Prescription du pertuzumab en association avec trastuzumab et docetaxel dans le cancer du sein métastatique Prescription du lapatinib dans le cancer du sein métastatique
Cancer gastrique	Amplification de <i>HER2</i>	Prescription du trastuzumab dans le cancer gastrique métastatique
Cancer colorectal métastatique	Mutations de <i>KRAS</i>	Prescription du panitumumab et du cetuximab
	Mutations de <i>NRAS</i>	
	Mutations de <i>BRAF</i>	
GIST (Gastro-Intestinal Stromal Tumor)	Mutation de <i>KIT</i>	Prescription d'imatinib
	Mutation de <i>PDGFRA</i>	Prescription d'imatinib
Cancer du poumon	Mutations d' <i>EGFR</i>	Prescription du gefitinib, d'erlotinib ou d'afatinib
	Translocations d' <i>ALK</i>	Prescription de crizotinib
	Mutations de <i>KRAS</i>	
	Mutations de <i>BRAF</i>	
	Mutations de <i>PI3KCA</i>	
	Mutations de <i>HER2</i>	
Mélanome	Mutations de <i>BRAF</i>	Prescription de vemurafenib ou de dabrafenib
	Mutations de <i>KIT*</i>	
Glioblastome	Méthylation de <i>MGMT</i>	Sensibilité au temozolomide
Leucémie myéloïde chronique (LMC) / Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	Translocation de <i>BCR-ABL</i> au diagnostic	Prescription d'imatinib ou de nilotinib en 1 <sup>re</sup> ligne de traitement.
	Détection de <i>BCR-ABL</i> pour le suivi de la maladie résiduelle	Résistance à l'imatinib/prescription de dasatinib, de bosutinib ou de ponatinib en 2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> ligne.
	Mutation d' <i>ABL</i>	

# Près de 90 000 tests en 2013...

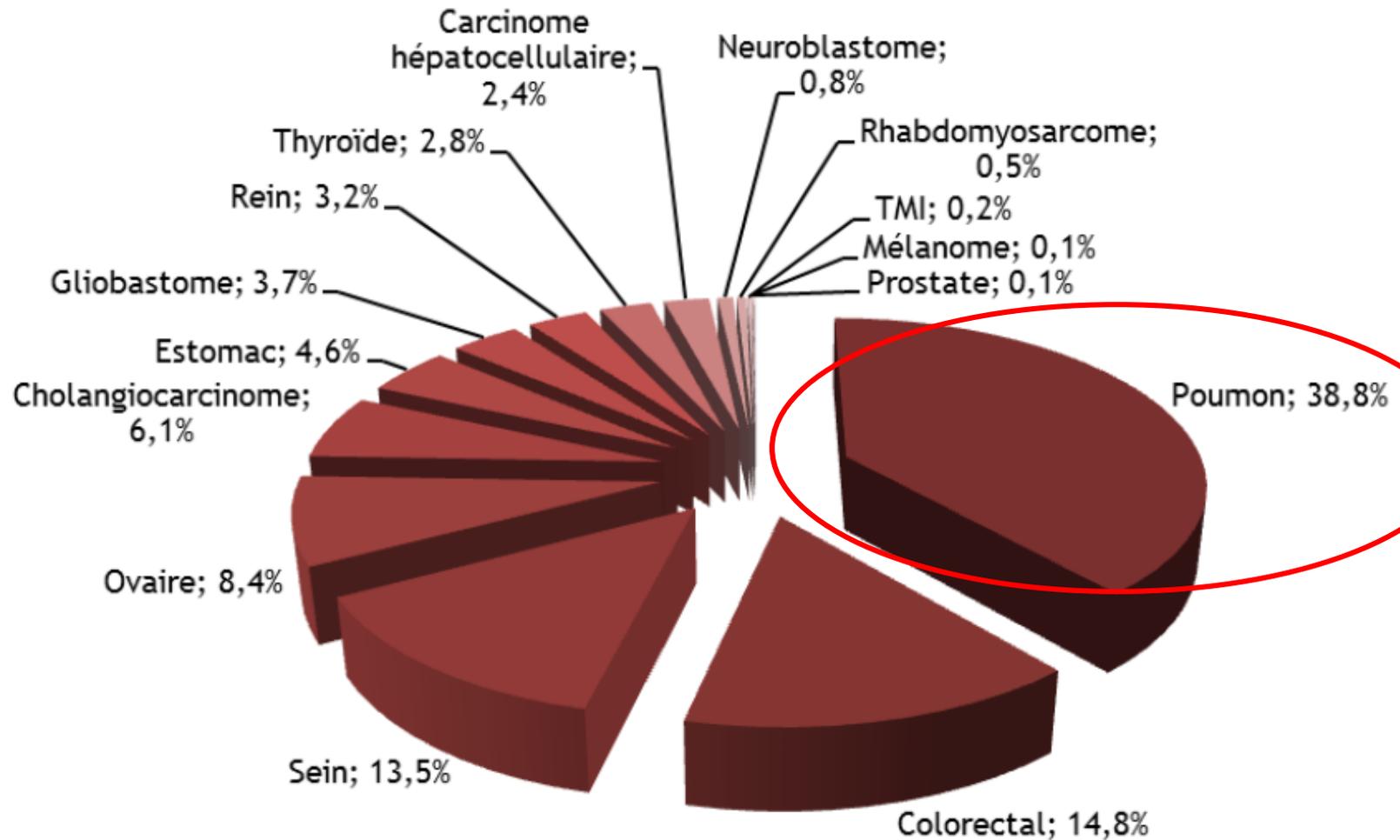
65 000 pts

**Tableau 1. Nombre de recherches de marqueurs prédictifs de la réponse à une thérapie ciblée en 2013**

Pathologie	Biomarqueur	Nombre de tests
Cancer du sein	Amplification d' <i>HER2</i>	8 924
Cancer de l'estomac	Amplification d' <i>HER2</i>	709
Cancer colorectal	Mutations de <i>KRAS</i>	19 347
	Mutations de <i>NRAS</i>	3 330
GIST	Mutations de <i>KIT</i>	1 105
	Mutations de <i>PDGFRA</i>	1 005
Cancer du poumon	Mutations d' <i>EGFR</i>	23 336
	Translocation d' <i>ALK</i>	18 861
Mélanome	Mutation de <i>BRAF V600</i>	5 026
Leucémies	Détection de <i>BCR-ABL</i>	6 750
	Mutations d' <i>ABL</i>	861
<b>TOTAL</b>		<b>89 254</b>

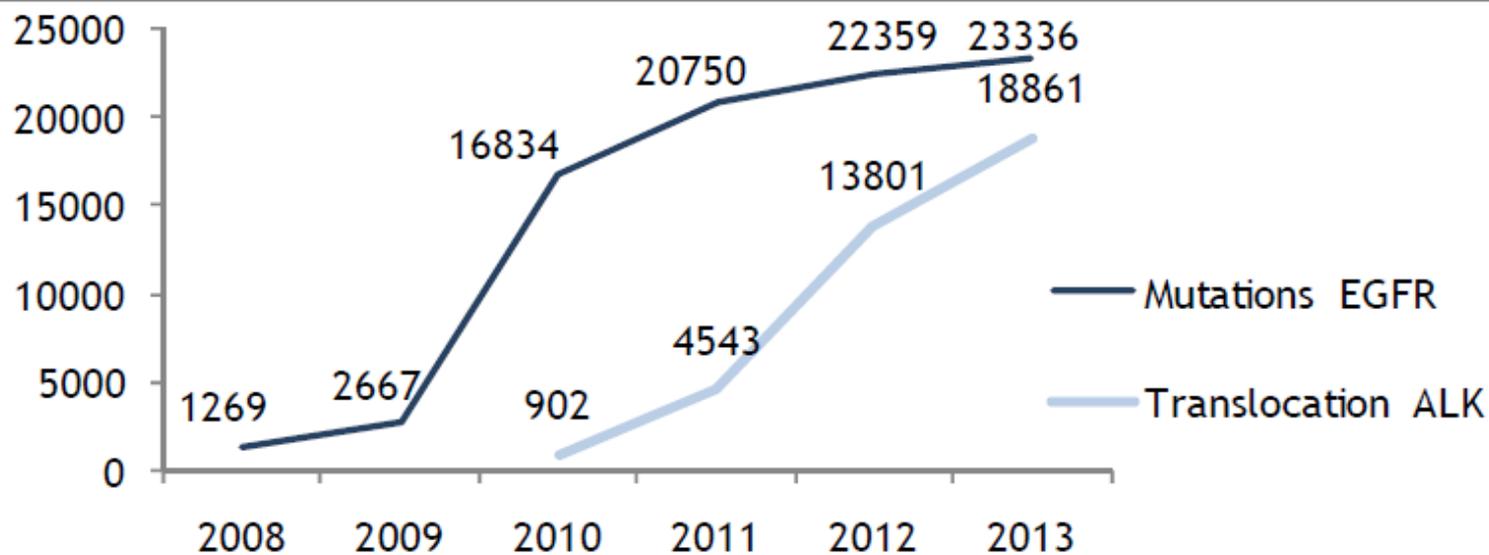
# Répartition des tests en fonction du type de cancer

Figure 5. Répartition des tests par localisation tumorale



# Evolution de l'activité cancers du poumon

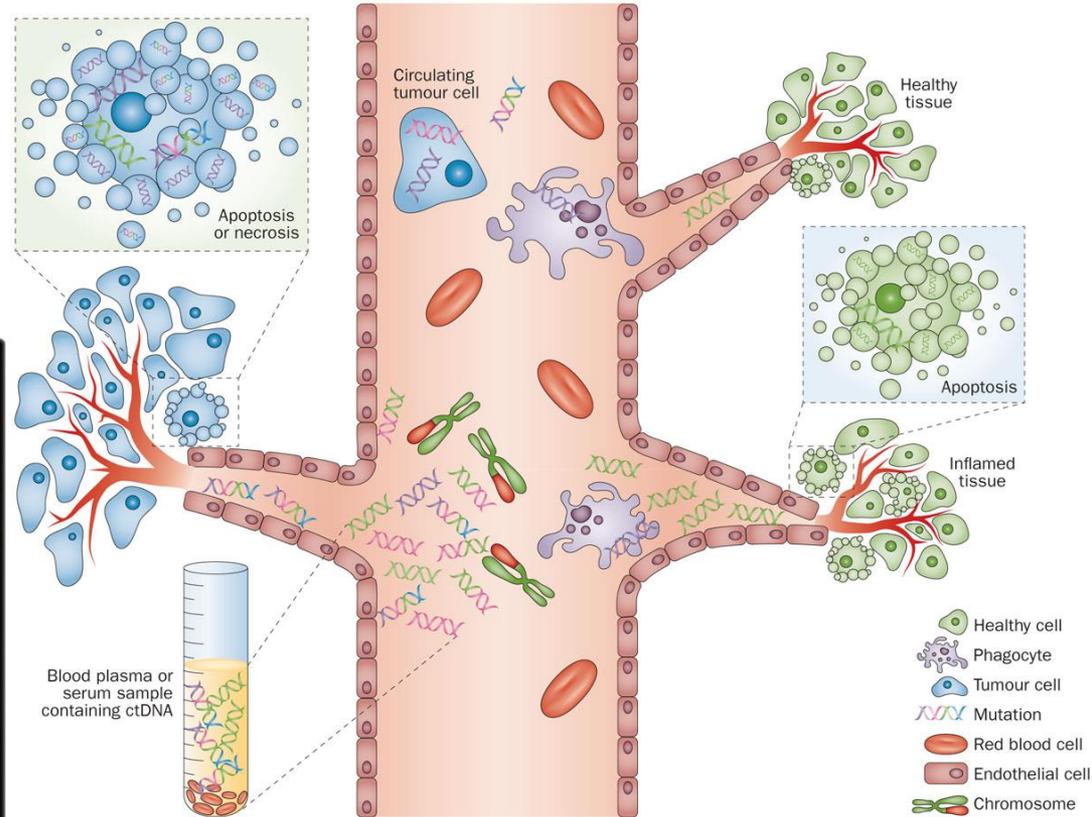
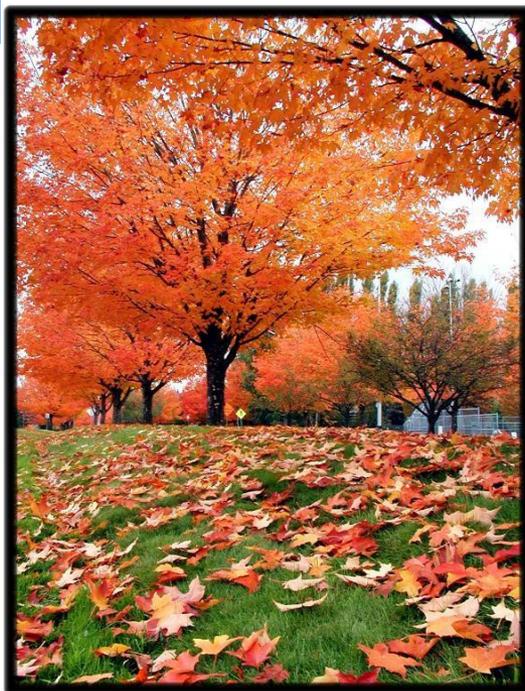
Figure 17. Évolution de l'activité



# Sur quels types de prélèvements?

- Tout échantillon contenant des cellules cancéreuses:
  - Pièce opératoire
  - Biopsie sur la tumeur primitive ou sur une métastase:
    - Biopsie au cours d'une endoscopie
    - Biopsie sous scanner ou sous échographie
  - Prélèvement cytologique.
  - **Condition essentielle = suffisamment de cellules cancéreuses**
- Extraction de l'ADN tumoral.
- En plein développement, analyse sur l'ADN tumoral circulant:
  - Quantité d'ADN circulant plus importante chez les patients atteints de cancer,
  - Simple prise de sang sur tube spécial,
  - Permettra un suivi du traitement.

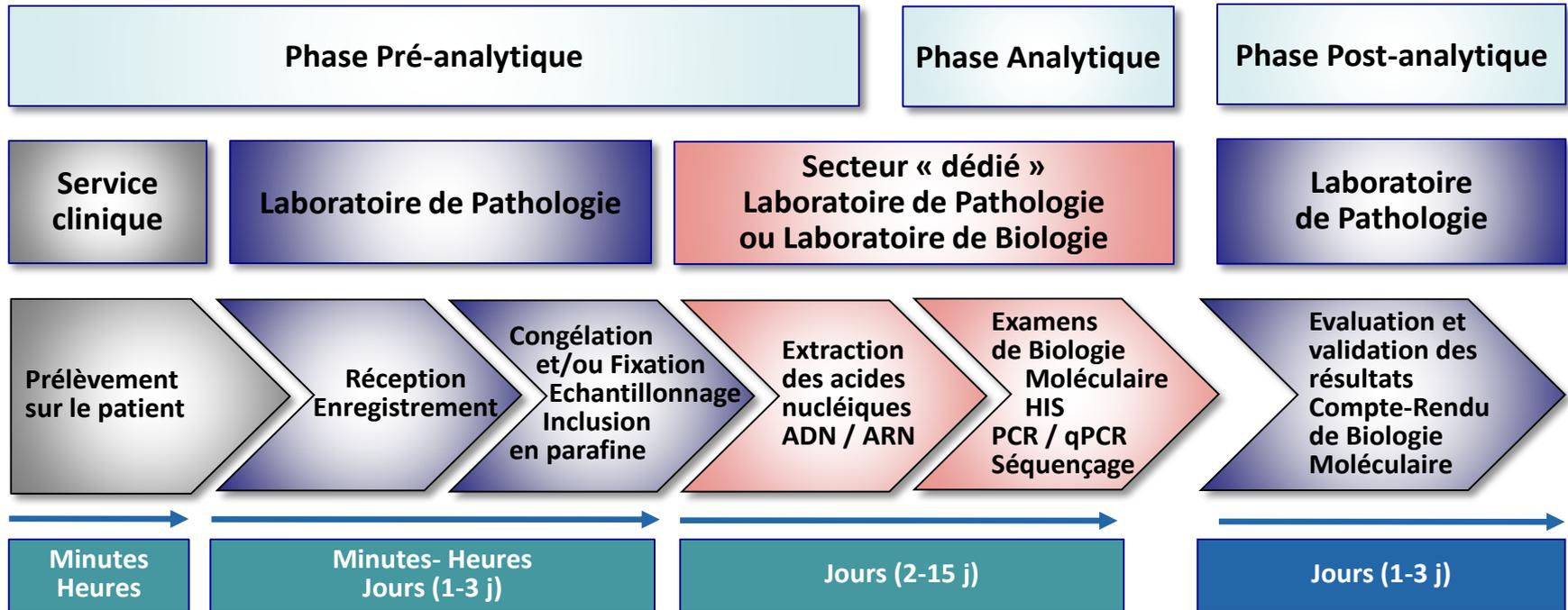
# Intérêt de l'ADN tumoral circulant



# Intérêt de l'ADN tumoral circulant

- **L'ADN circulant tumoral** ne représente qu'une **faible proportion** de l'ADN circulant total (jusqu'à 0,01%)
- **L'ADN circulant tumoral est fragmenté** (100 à 200 pb)
- **Pour distinguer l'ADN circulant tumoral du reste il faut donc :**
  - Pouvoir détecter des altérations génétiques spécifiques du cancer
    - Mutations
    - Translocations
    - Amplification et délétions
    - Altérations de la méthylation
  - Utiliser des techniques ultra-sensibles

# Les différentes phases de l'analyse en biologie moléculaire

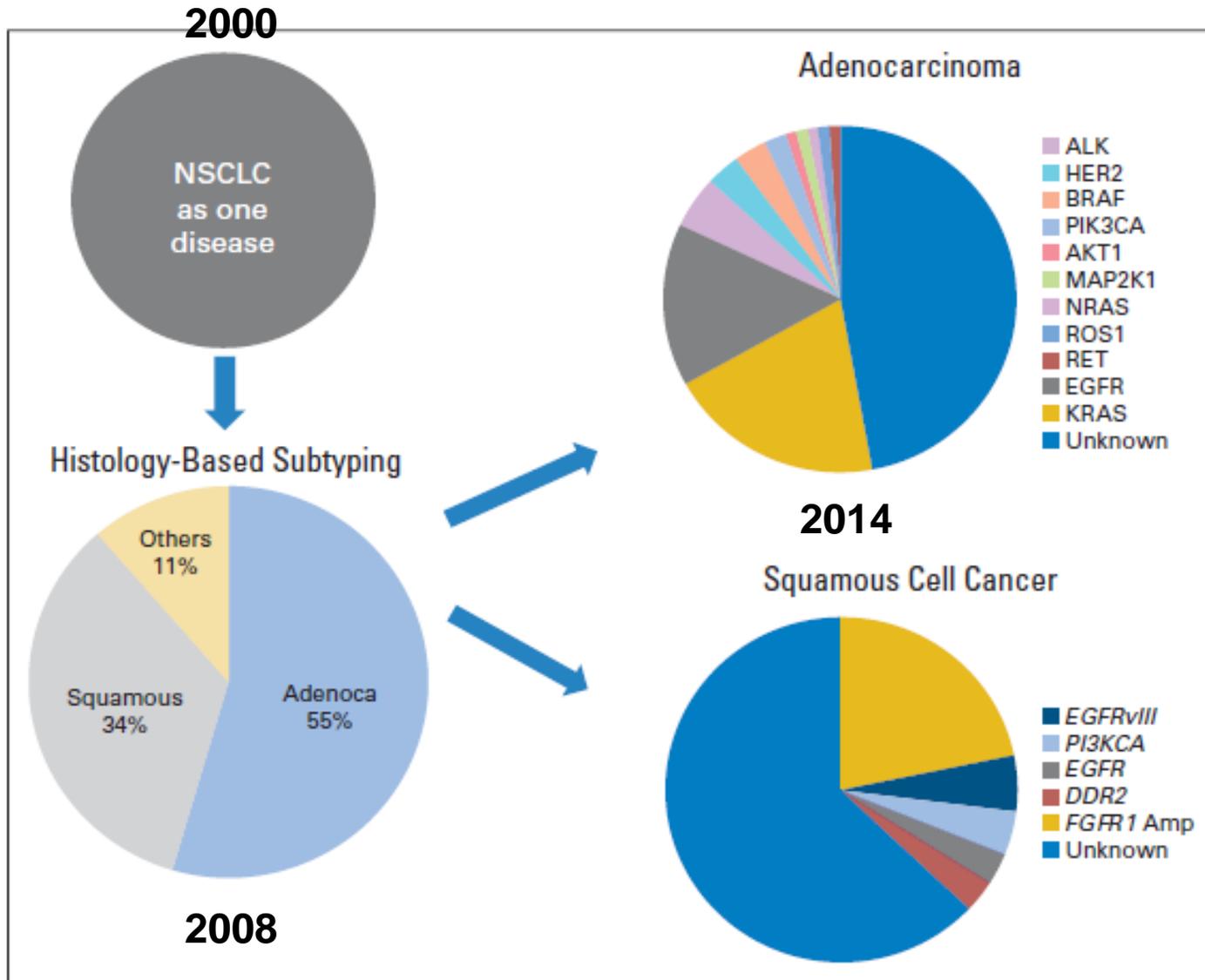


- Développement de techniques de plus en plus rapides permettant l'analyse de dizaines voire de centaines de gènes en quelques heures,
- **NGS ou « Next Generation Sequencing »**

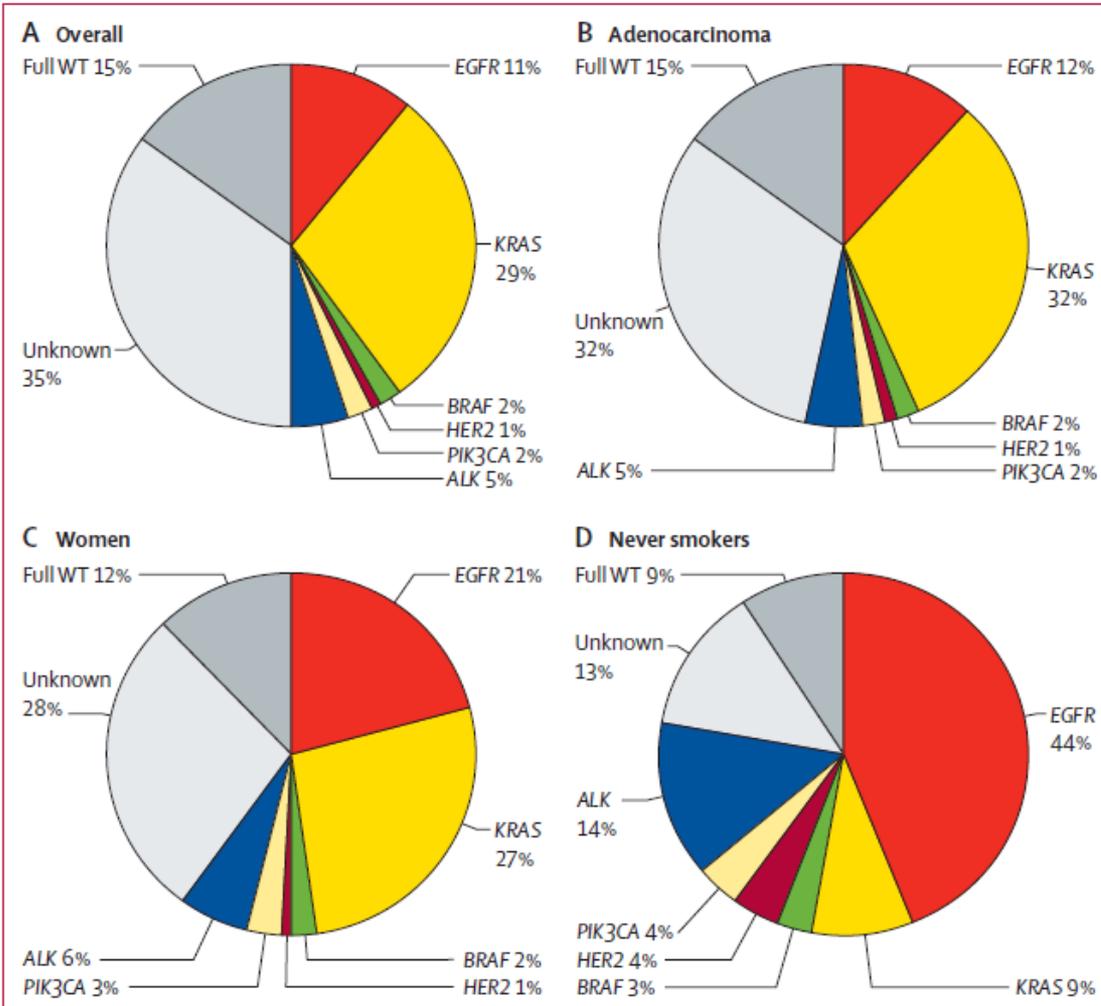
# Les cancers du poumon



# Une révolution depuis 10 ans



# Étude « biomarqueurs France »

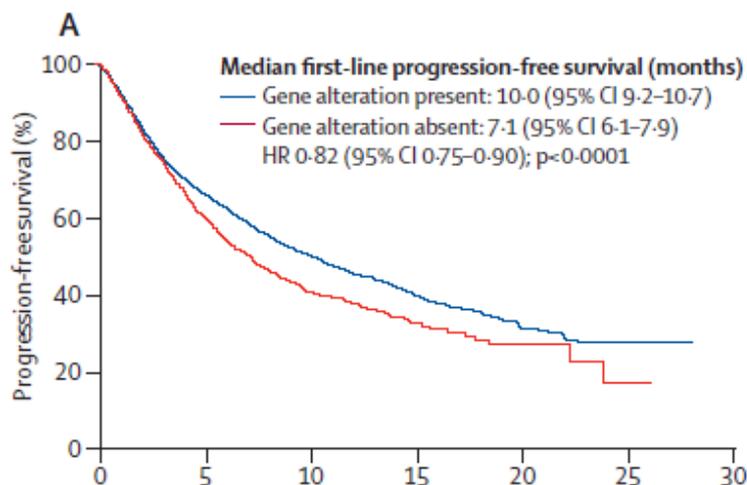


18679 analyses  
17764 patients  
• **2/3 des patients non fumeurs avec une anomalie moléculaire « ciblable »**

# Étude « biomarqueurs France »

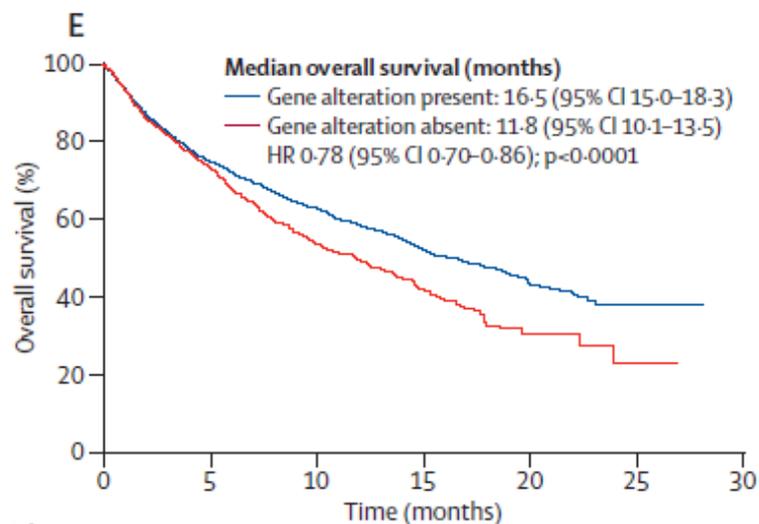


## Survie sans progression



Number at risk	0	5	10	15	20	25	30
Gene alteration present	3498	1873	1134	453	119	8	0
Gene alteration absent	1126	504	251	90	17	2	0

## Survie globale



Number at risk	0	5	10	15	20	25	30
Gene alteration present	3498	2141	1423	594	165	9	0
Gene alteration absent	1126	617	333	124	24	4	0

# Étude « Bio-CAST / IFCT 1002 »

**284 patients non-fumeurs**  
**Anomalie moléculaire dans 73% des cas**  
**Anomalie ciblable dans 67% des cas**

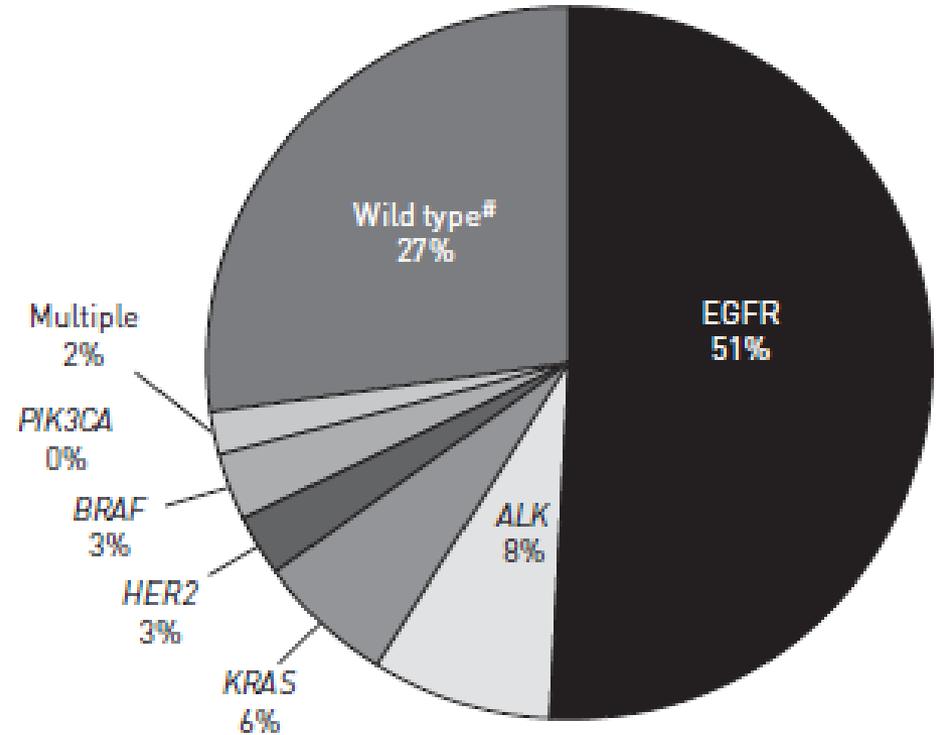


FIGURE 2 Final diagnosis of biomarker analysis in the 284 patients with complete data. <sup>#</sup>: All biomarker are wild-type or at least EGFR and KRAS and ALK are wild-type. Double EGFR mutations are categorised under the EGFR category; missing data not shown.

# Le récepteur de l'EGF (EGFR) :

- Le récepteur de l'EGF est une glycoprotéine appartenant à la famille des récepteurs HER.
- Il comprend un domaine extracellulaire qui fixe les ligands et un domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase.
- La dimérisation du récepteur après fixation du ligand conduit à une autophosphorylation du domaine intracellulaire, puis à une activation de différentes voies de transduction intracellulaire.
- L'activation de ces voies stimule :
  - La croissance cellulaire
  - La différenciation cellulaire
  - La survie cellulaire

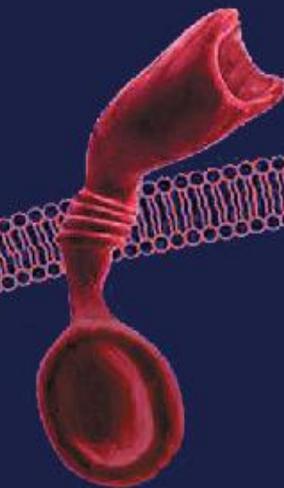
# La famille des récepteurs HER

Ligands :  
EGF  
TGF-alpha  
Amphiréguline  
Bêtacelluline  
HB-EGF

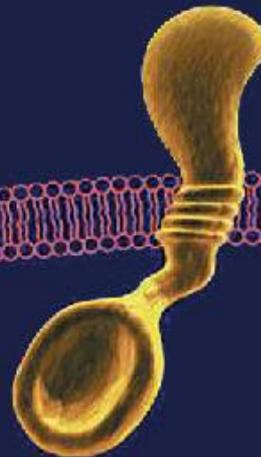
NRG  
Hérégulines  
Bêtacelluline

Hérégulines

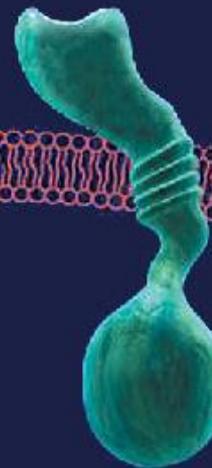
Domaines  
riches  
en cystéine



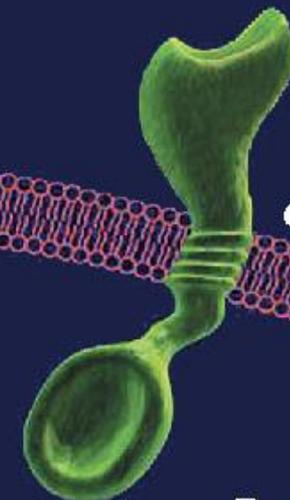
HER1/EGFR  
erbB1



HER2  
erbB2  
neu



HER3  
erbB3

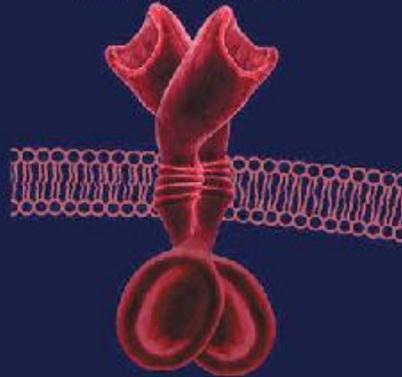


HER4  
erbB4

Domaines  
tyrosine-kinase

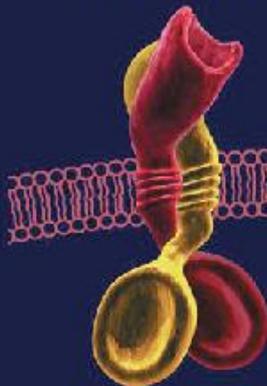
# Dimérisation d'HER1/EGFR

## Homodimère HER1-HER1

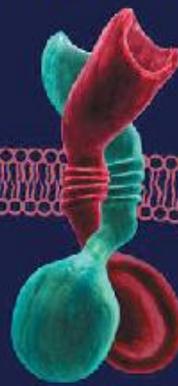


## Trois hétérodimères contenant HER1

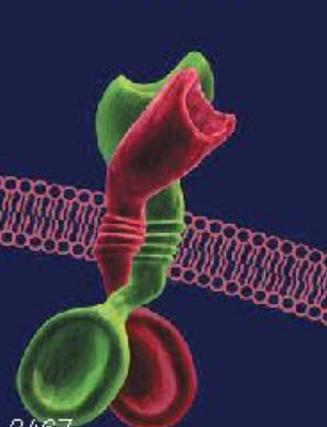
### HER1-HER2



### HER1-HER3

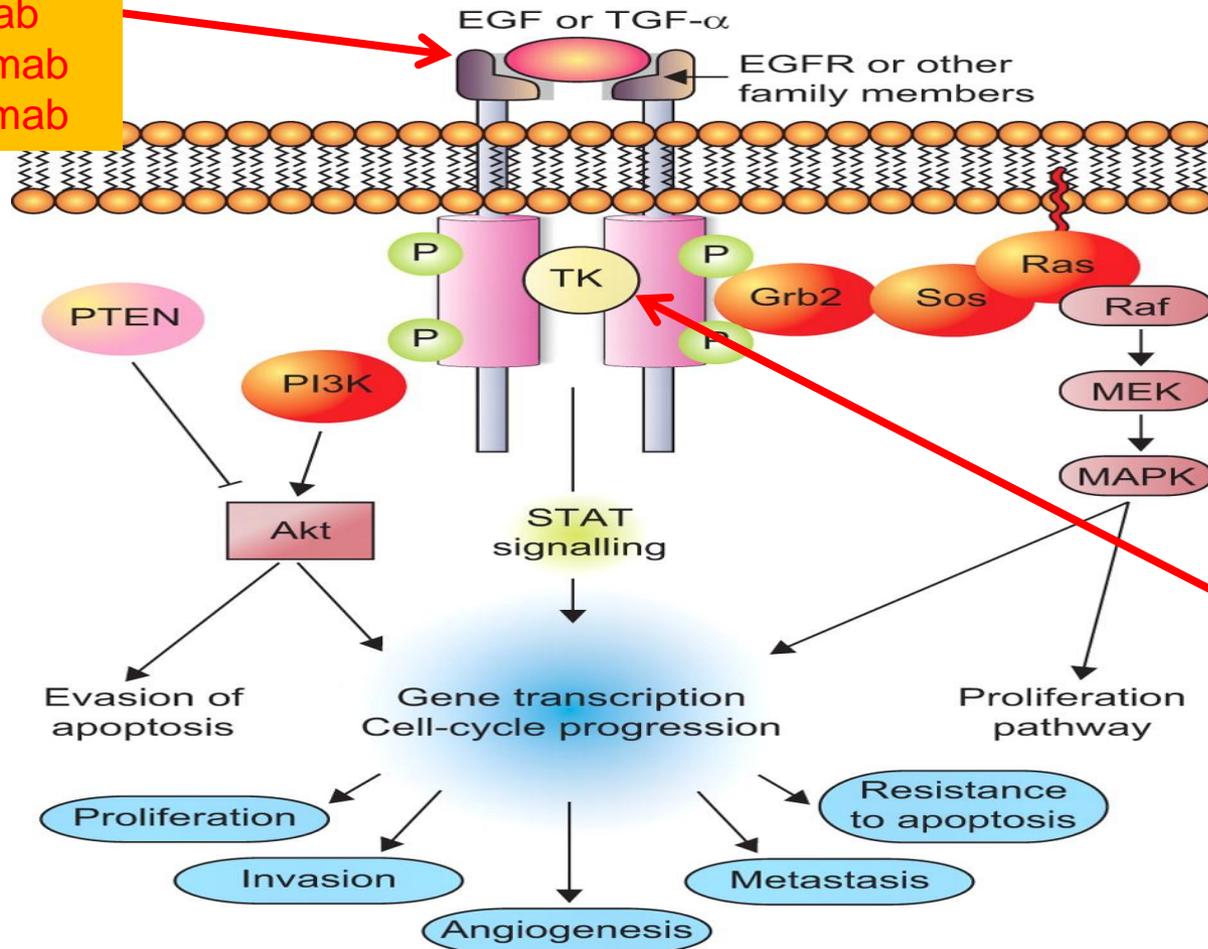


### HER1-HER4



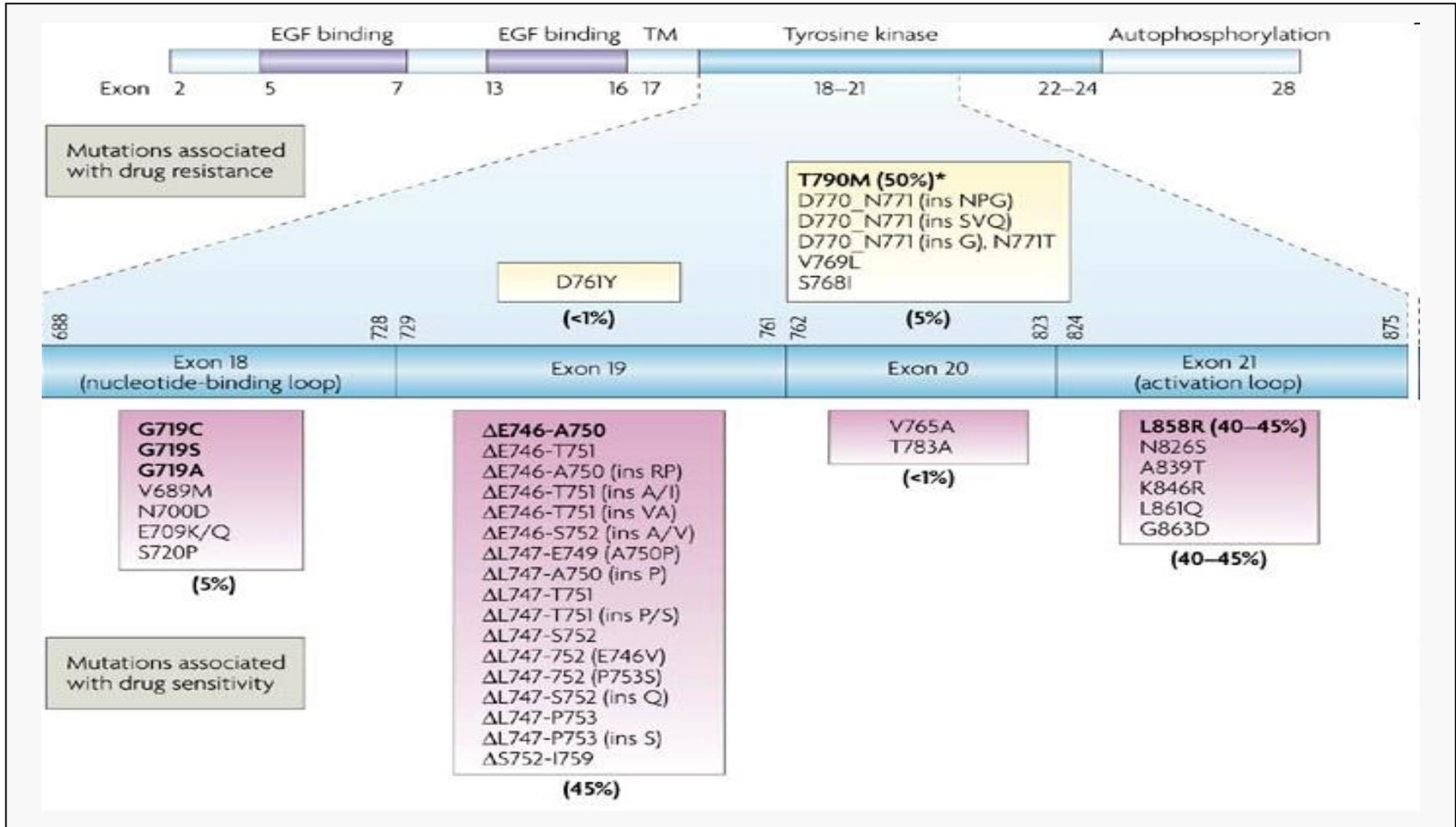
# La voie de l'EGFR

Anticorps  
anti-récepteur  
**Cetuximab**  
**Panitumumab**  
**Necitumumab**

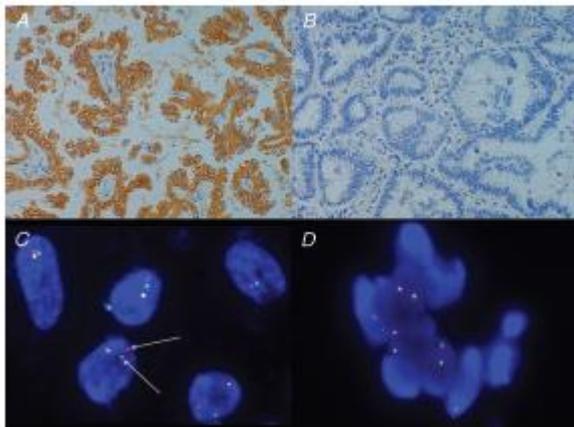
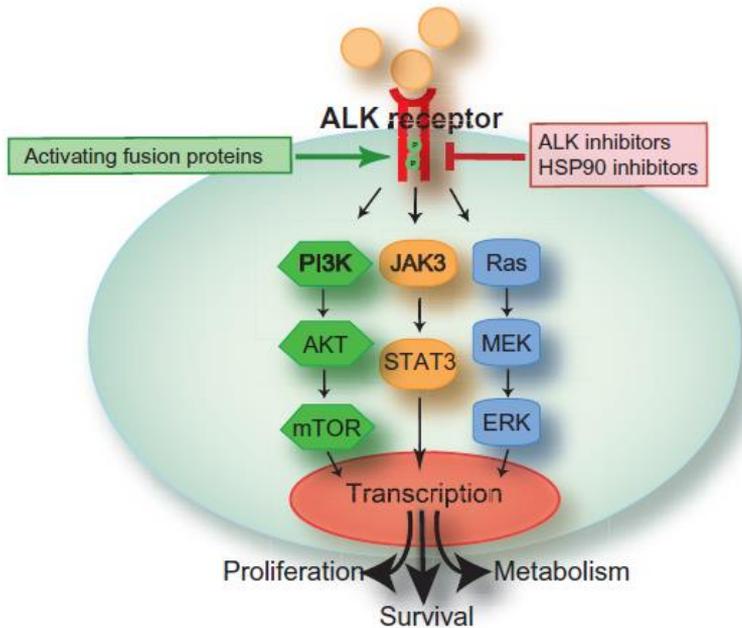


Inhibiteurs de  
TK (TKI)  
**Gefitinib**  
**Erlotinib**  
**Afatinib**  
**Osimertinib**

# Mutations du domaine tyrosine kinase de l'EGFR:

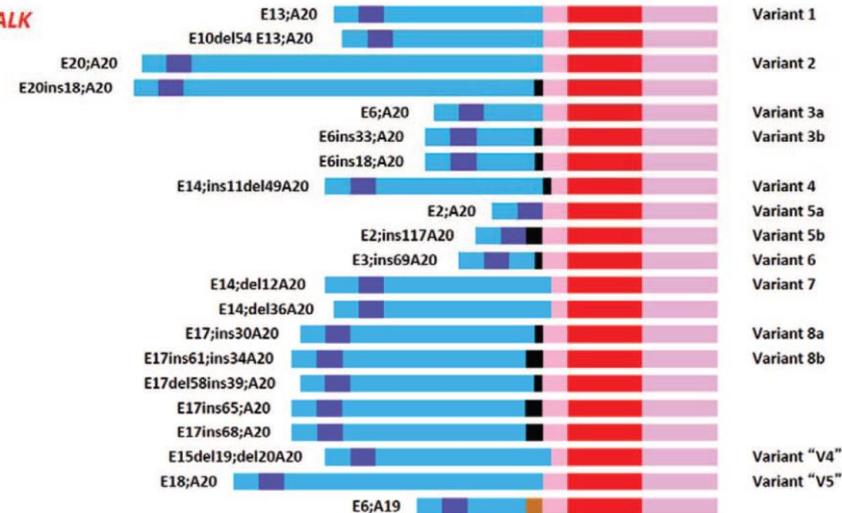


# Réarrangement ALK



**A**

**EML4-ALK**



**KIF5B-ALK**



**KLC1-ALK**



**TFG-ALK**



**ALK-PTPN3**

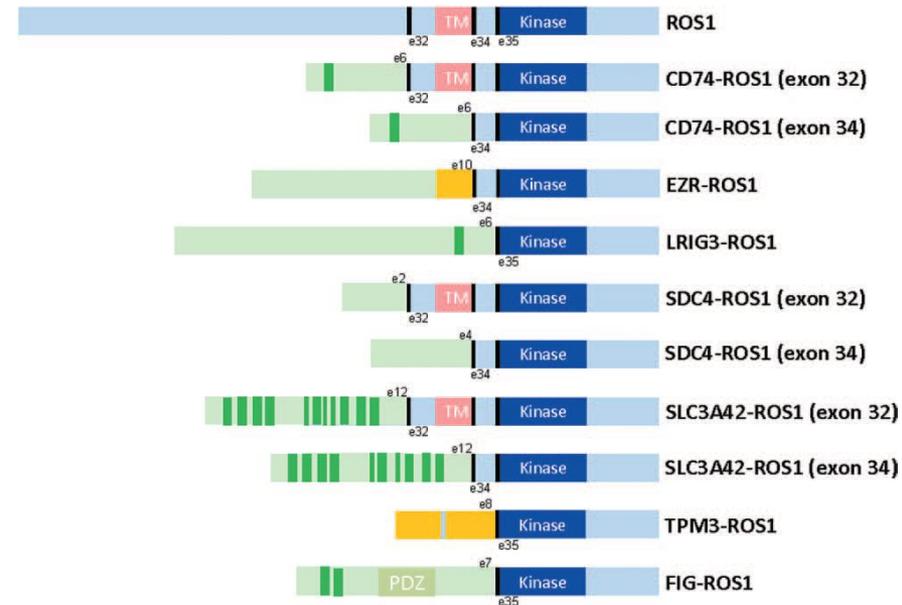


Legend: Blue, Green, Yellow, Grey = Coiled-coil dimerization domains; Red = ALK Kinase domain

*P.J.Roberts. Biologics:Targets and Therapy 2013; 7: 91-101*  
*Horn L. et al. JCO 2009;27:4232-35.*  
*Shaw AT. et al. JCO 2009;27:4247-5*  
*Koh Y. et al .JTO 2011; 6: 905-12. Ou SH. et al. The Oncologist 2012*

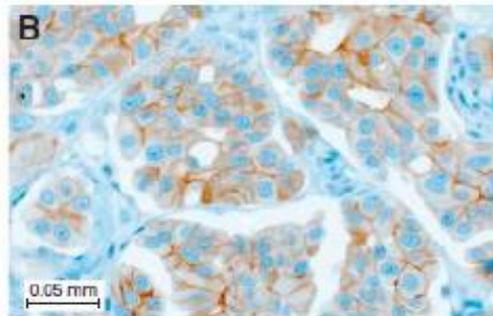
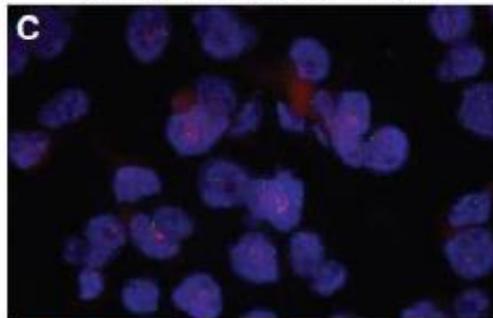
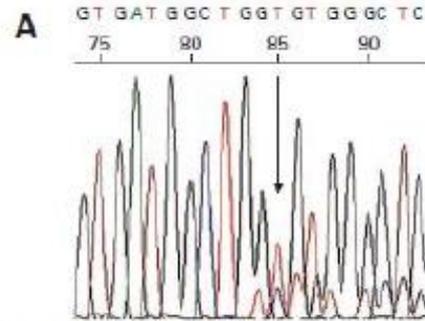
# Réarrangement de *ROS1*

- *ROS1* est un récepteur à activité tyrosine kinase initialement décrit dans les glioblastomes (chromosome 6q22):
  - Différents types de réarrangements décrits
- Analyse rétrospective (FISH) de 1073 cas de CBNPC:
  - 18 cas de réarrangements *ROS1* identifiés (1,7%)
  - 31 cas de réarrangements *ALK* identifiés (2,9%)
  - Pas de double réarrangement
- Profil anatomo-clinique proche de celui des patients exprimant un réarrangement de *ALK*



# Mutations d'*HER2*

- 65/3800 pts (1,7%)
- Insertions exon 20



	Number	Value
Age at initial diagnosis, years ( <i>n</i> = 101)		
Median		61
Range		30–87 years
Gender		
Male	38	37.6%
Female	63	62.4%
Tobacco use		
Never	61	60.4%
Former	36	35.6%
Current	4	4%
Median pack-years consumption (current and former)		15 (3–48)
Range		
Tumor stage		
I	4	4%
II	2	2%
III	14	13.9%
IV	81	80.2%
Metastatic sites of stage IV		
Lung	22	22%
Brain	6	6%
Bone	10	10%
Multiple organs	33	33%
Other	7	7%
None	15	15%
Unknown	8	8%
Concomitant mutations		
<i>EGFR</i> mutations	5	5%
<i>ALK</i> translocation	1	1%
<i>ROS</i> translocation	1	1%

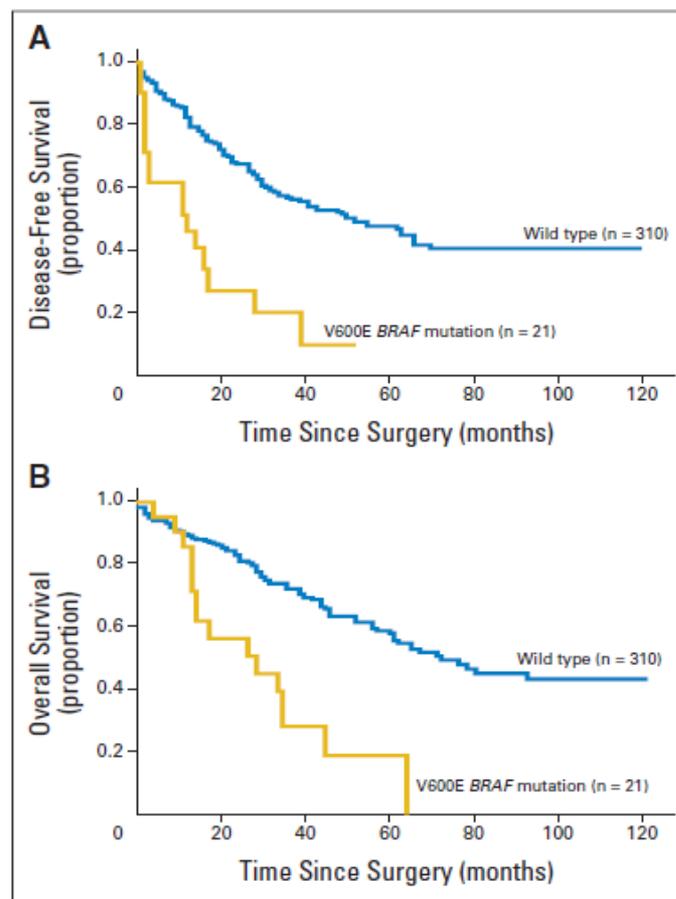
# Mutations de *BRAF*

- 1046 patients présentant un CBNPC opéré
- Recherche de mutations EGFR (12%), KRAS (27%) et BRAF (3,5%)
- 2 patients: double mutation BRAF (V600E) + EGFR (del exon 19)

**Table 2. Genomic Mutations in *BRAF* Gene**

<i>BRAF</i> Mutation	Change		Histologic Type		<i>P</i>
	Nucleotide	Aminoacid	ADC	SCC	
Exon					.001
15	T1799A	V600E	21	—	
	A1781G	D594G	2	—	
	T1790G	L597R	2	—	
	C1789G	L597V	1	—	
	T1790A	L597Q	1	—	
	G1798T	V600L	1	—	
	A1801G	K601E	1	—	
	A1803T	K601N	1	—	
	T1810A	W604R	—	1	
	G1817C	G606A	1	—	
	G1817T	G606V	1	—	
11	G1397T	G466V	2	—	
	G1406C	G469A	1	—	
	G1406T	G469V	1	—	
Total					.001
No.			36	1	
%			4.9	0.3	

Abbreviations: ADC, adenocarcinoma; SCC, squamous cell carcinoma.



## En pratique

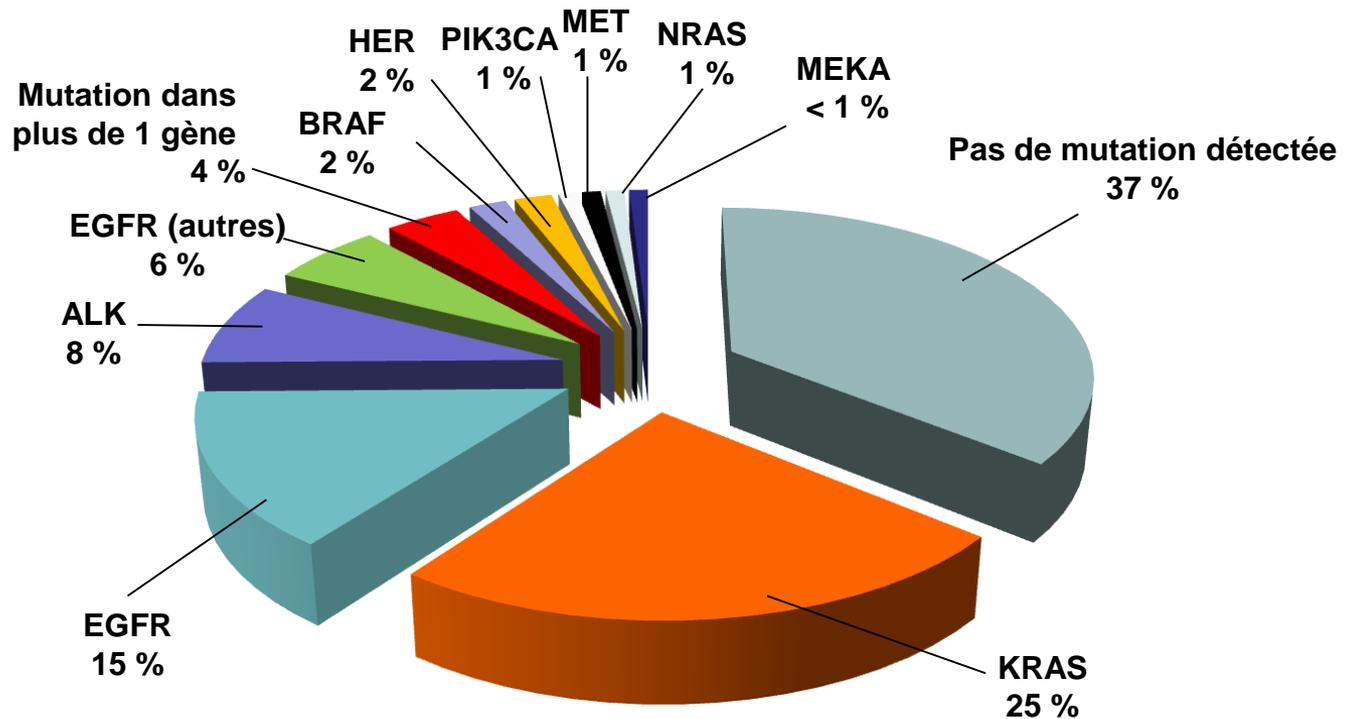
- En 15 ans, on est passé de la dichotomie, cancers à petites cellules – cancer non à petites cellules, à une segmentation basée sur l'identification de cibles moléculaires, essentiellement pour l'instant dans les adénocarcinomes:

- Mutations activatrices d'EGFR: AMM
  - Mutation T790M d'EGFR: AMM
  - Réarrangements de ALK: AMM
  - Réarrangements de ROS1: AMM
  - Mutations d'HER2: essais cliniques
  - Mutations de BRAF: AMM
  - Mutations de KRAS: essais cliniques
  - Mutations exon 14 de C-Met: crizotinib, cabozantinib,
  - Réarrangements de RET: essais cliniques
  - Etc....
- Panel INCa**

# Quand les mutations guident le traitement : une mobilisation efficace



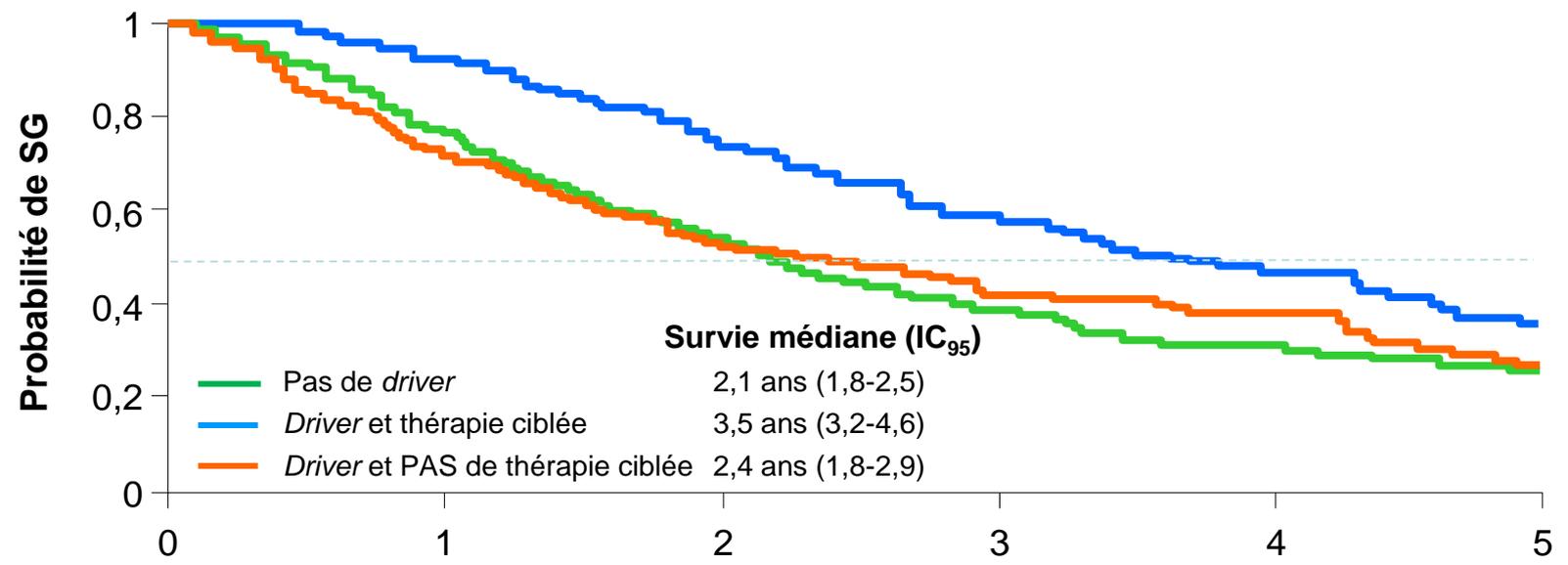
**LCMC : fréquence des *drivers* oncogéniques**  
**733 spécimens ; recherche de 10 *drivers* oncogéniques**



# Quand les mutations guident le traitement : une mobilisation efficace



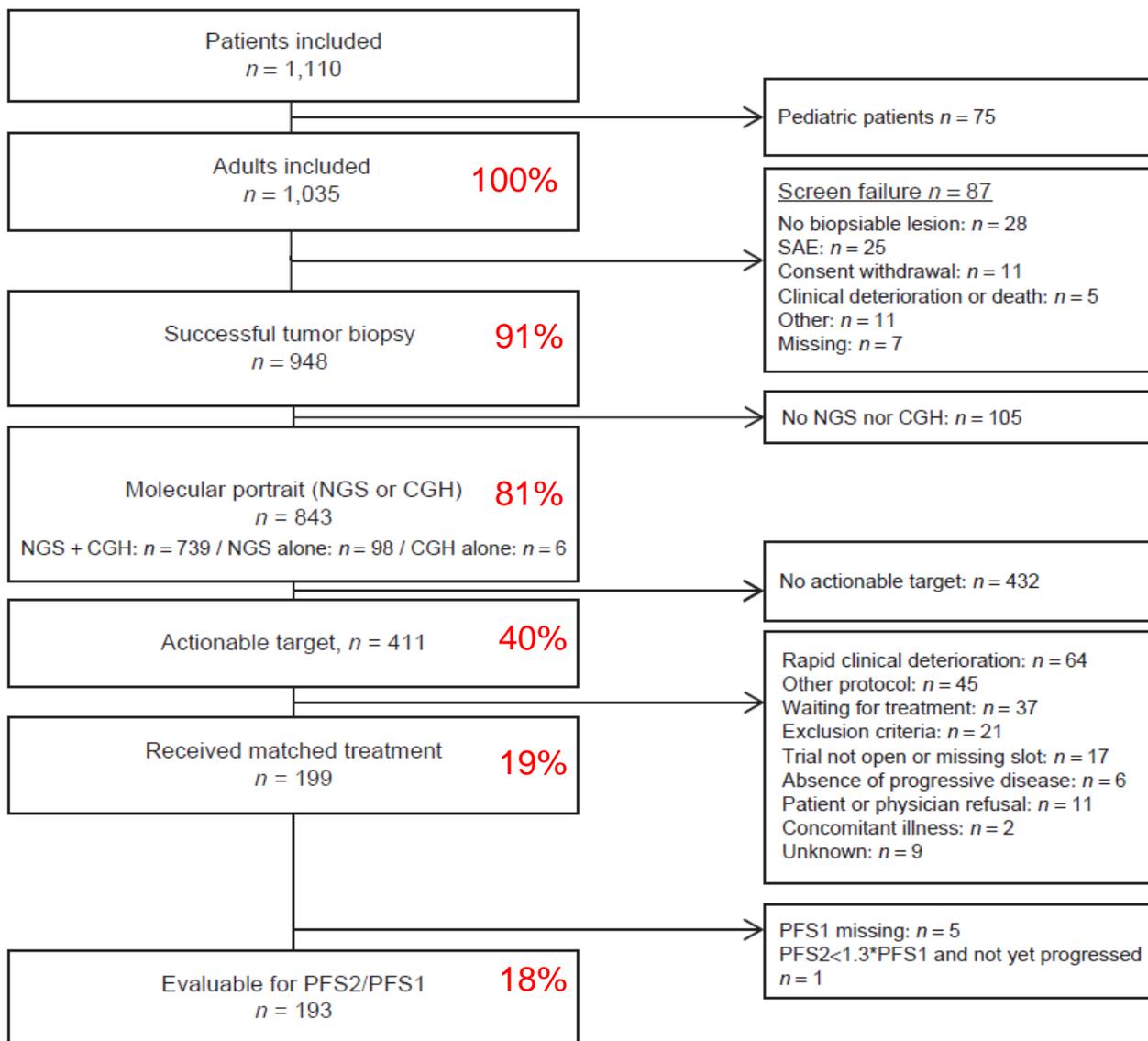
**Survie des patients avec un *driver* oncogénique identifié**  
Thérapeutique ciblée versus pas de thérapeutique ciblée



	0	1	2	3	4	5
— 264	264	233	146	80	40	25
— 361	361	255	123	61	44	27
— 313	313	200	109	64	45	23

# De la génomique de la tumeur au ciblage thérapeutique

# Etude MOSCATO 01



## Cancers du poumon:

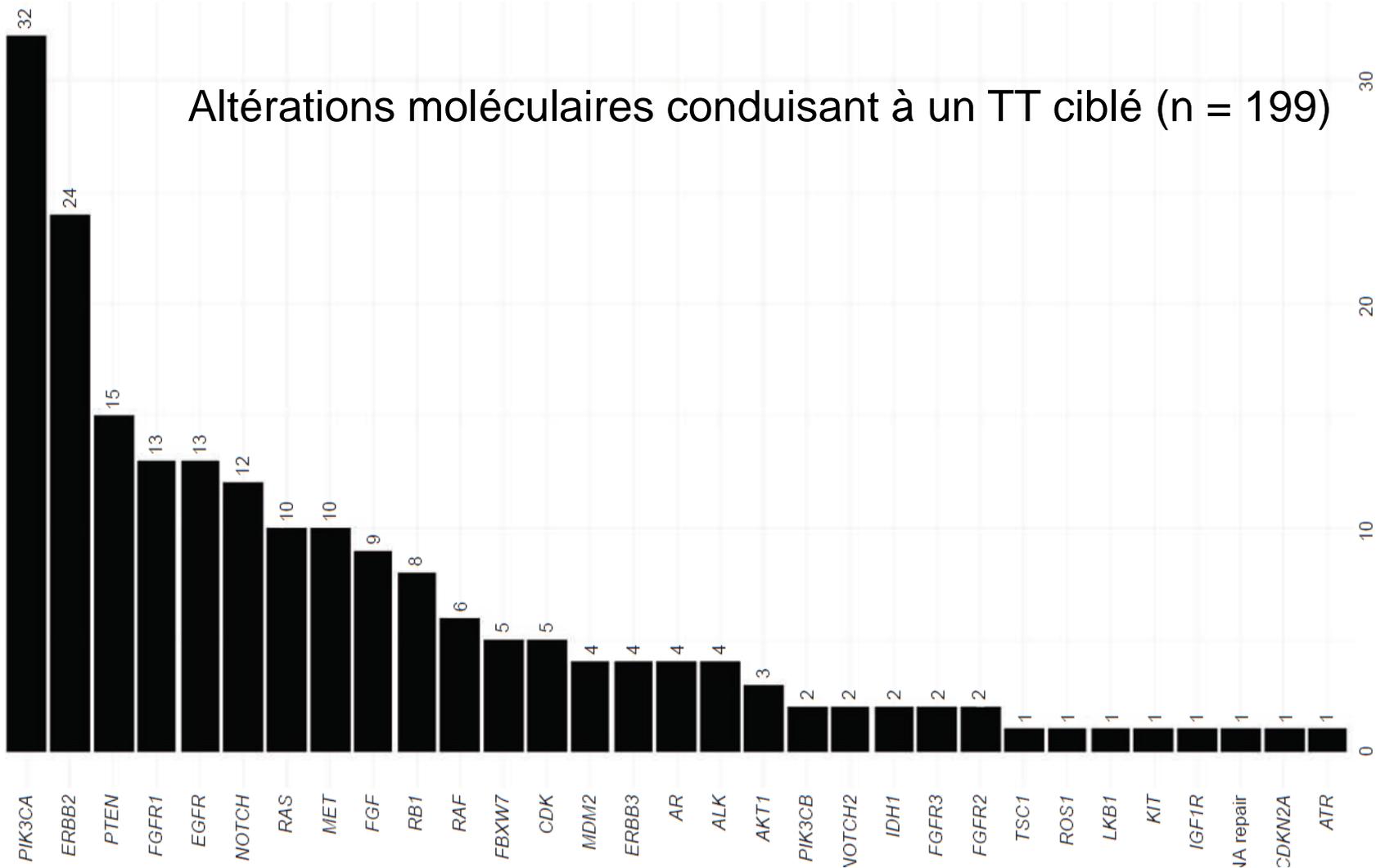
- 170 (18%)

PFS2/PFS1 >1,3	63/193 (33%)
RO	22/194 (11%)
Méd SG	11,9 mois

- Au total 7% des patients sélectionnés bénéficient de cette stratégie

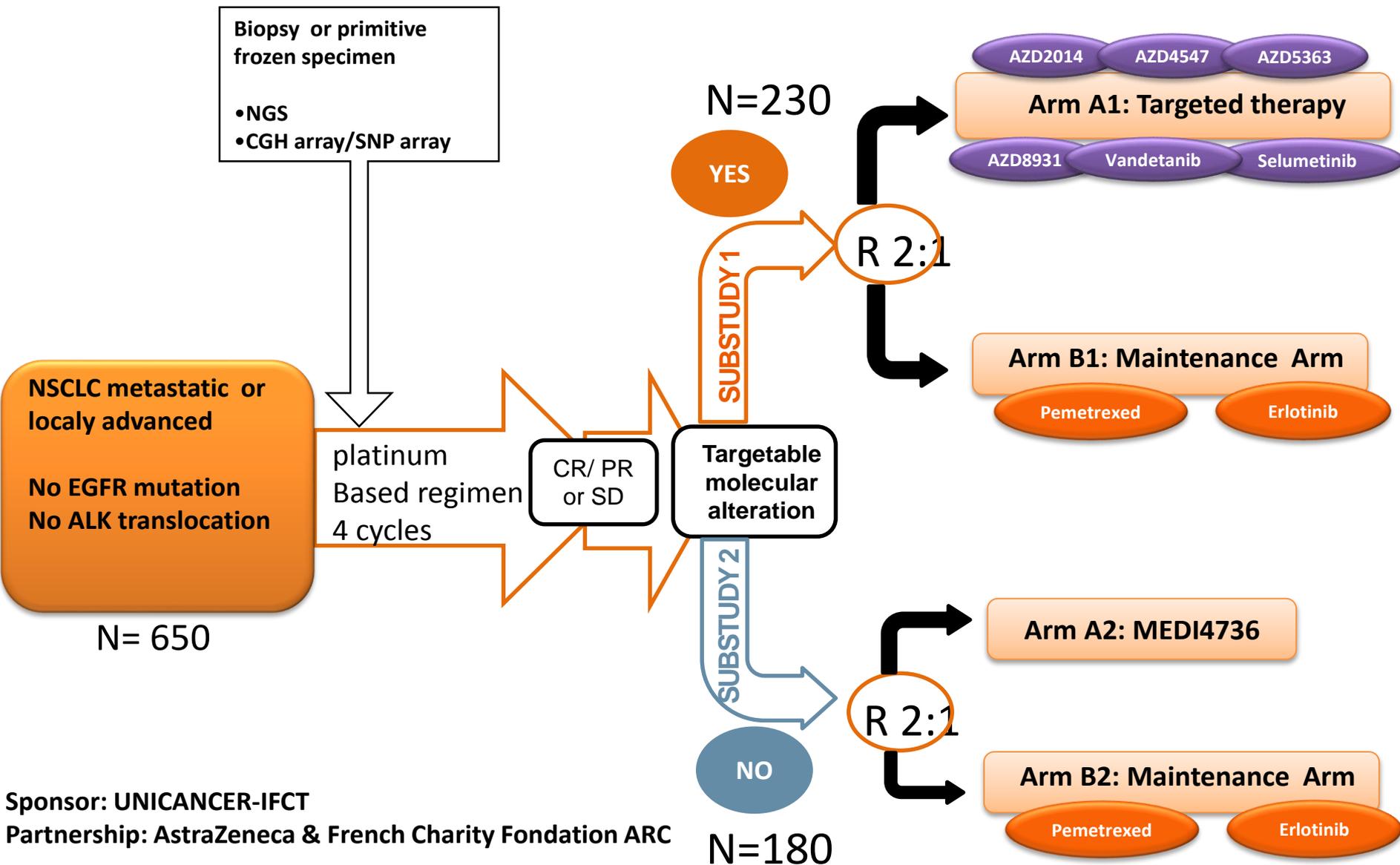
# Etude MOSCATO 01

Altérations moléculaires conduisant à un TT ciblé (n = 199)



# SAFIRO2 Lung – IFCT 1301

PI: JC Soria  
Co-PI: F Barlesi



# FoundationOne

## CURRENT GENE LIST<sup>5</sup>

FoundationOne identifies all classes of alterations in each of the genes listed below. As a pan-cancer test, FoundationOne is designed to interrogate the entire coding sequence of 315 cancer-related genes plus introns from 28 genes often rearranged or altered in cancer. These genes are known to be somatically altered in solid cancers based on recent scientific and clinical literature.

- 315 gènes liés au cancer
- 28 réarrangements
- Résultats en 8 à 10 jours
- 5000 US Dollars

### CURRENT GENE LIST

ABL1	<b>BRAF</b>	CHEK1	FANCC	GATA3	JAK2	MITF	PDCDILG2	RBM10	STAT4
ABL2	BRCA1	CHEK2	FANCD2	GATA4	JAK3	MLH1	PDGFRA	RET	STK11
ACVR1B	BRCA2	CIC	FANCE	GATA6	JUN	MPL	PDGFRB	RICTOR	SUFU
AKT1	BRD4	CREBBP	FANCF	GID4 (C17orf39)	KAT6A (MYST3)	MRE11A	PDK1	RNF43	SYK
AKT2	BRIP1	CRKL	FANCG	GLI1	KDM5A	MSH2	PIK3C2B	ROS1	TAF1
AKT3	BTG1	CRLF2	FANCL	GNA11	KDM5C	MSH6	PIK3CA	RPTOR	TBX3
ALK	BTK	CSF1R	FAS	GNA13	KDM6A	MTOR	PIK3CB	RUNX1	TERC
AMER1 (FAM123B)	C11orf30 (EMSY)	CTCF	FAT1	GNAQ	KDR	MUTYH	PIK3CG	RUNX1T1	TERT (promoter only)
APC	CARD11	CTNNA1	FBXW7	GNAS	KEAP1	MYC	PIK3R1	SDHA	TET2
AR	CBFB	CTNNB1	FGF10	GPR124	KEL	MYCL (MYCL1)	PIK3R2	SDHB	TGFBR2
ARAF	CBL	CUL3	FGF14	GRIN2A	KIT	MYCN	PLCG2	SDHC	TNFAIP3
ARFRP1	CCND1	CYLD	FGF19	GRM3	KLHL6	MYD88	PMS2	SDHD	TNFRSF14
ARID1A	CCND2	DAXX	FGF23	GSK3B	KMT2A (MLL)	NF1	POLD1	SETD2	TOP1
ARID1B	CCND3	DDR2	FGF3	H3F3A	KMT2C (MLL3)	NF2	POLE	SF3B1	TOP2A
ARID2	CCNE1	DICER1	FGF4	HGF	KMT2D (MLL2)	NFE2L2	PPP2R1A	SLIT2	TP53
ASXL1	CD274	DNMT3A	FGF6	HNFI1A	<b>KRAS</b>	NFKB1A	PRDM1	SMAD2	TSC1
ATM	CD79A	<b>DOT1L</b>	FGFR1	HRAS	LMO1	NKX2-1	PREX2	SMAD3	TSC2
ATR	CD79B	<b>EGFR</b>	FGFR2	HSD3B1	LRP1B	NOTCH1	PRKARIA	SMAD4	TSHR
ATRX	CDC73	EP300	FGFR3	HSP90AA1	LYN	NOTCH2	PRKCI	SMARCA4	U2AF1
AURKA	CDH1	EPHA3	FGFR4	IDH1	LZTR1	NOTCH3	PRKDC	SMARCB1	VEGFA
AURKB	CDK12	EPHA5	FH	IDH2	MAGI2	NPM1	PRSS8	SMO	VHL
AXIN1	CDK4	EPHA7	FLCN	IGF1R	MAP2K1	NRAS	PTCH1	SNCAIP	WISP3
AXL	CDK6	<b>EPHB1</b>	FLT1	IGF2	MAP2K2	NSD1	PTEN	SOCS1	WT1
BAP1	CDK8	<b>ERBB2</b>	FLT3	IKBKE	MAP2K4	NTRK1	PTPN11	SOX10	XPO1
BARD1	CDKN1A	ERBB3	FLT4	IKZF1	MAP3K1	NTRK2	QKI	SOX2	ZBTB2
BCL2	CDKN1B	ERBB4	FOXL2	IL7R	MCL1	NTRK3	RAC1	SOX9	ZNF217
BCL2L1	CDKN2A	ERG	FOXP1	INHBA	MDM2	NUP93	RAD50	SPEN	ZNF703
BCL2L2	CDKN2B	ERRF1	FRS2	INPP4B	MDM4	PAK3	RAD51	SPOP	
BCL6	CDKN2C	ESR1	FUBP1	IRF2	MED12	PALB2	RAF1	SPTA1	
BCOR	CEBPA	EZH2	GABRA6	IRF4	MEF2B	PARK2	RANBP2	SRC	
BCORL1	CHD2	FAM46C	GATA1	IRS2	MEN1	PAX5	RARA	STAG2	
BLM	CHD4	FANCA	GATA2	JAK1	<b>MET</b>	PBRM1	RB1	STAT3	

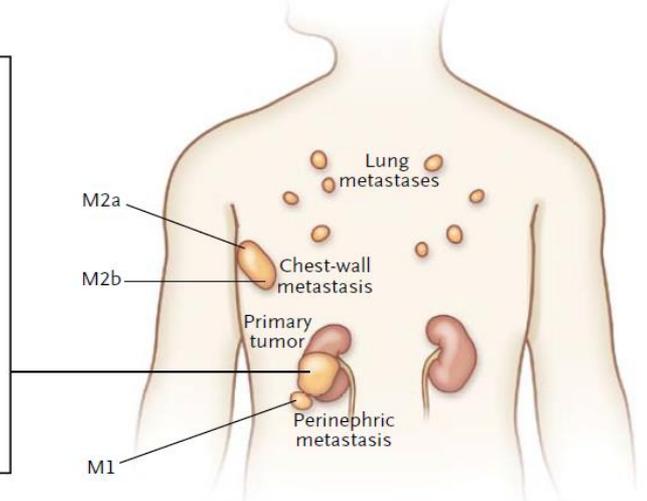
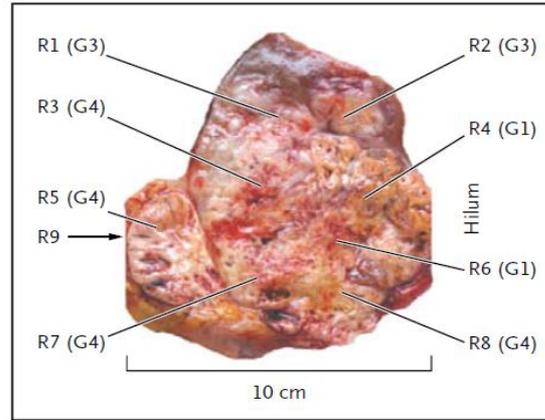
### SELECT REARRANGEMENTS

<b>ALK</b>	BRAF	BRD4	ETV4	FGFR1	KIT	MYC	NTRK2	RARA	TMPRSS2
BCL2	BRCA1	EGFR	ETV5	FGFR2	MSH2	NOTCH2	PDGFRA	<b>RET</b>	
BCR	BRCA2	ETV1	ETV6	FGFR3	MYB	NTRK1	RAF1	<b>ROS1</b>	

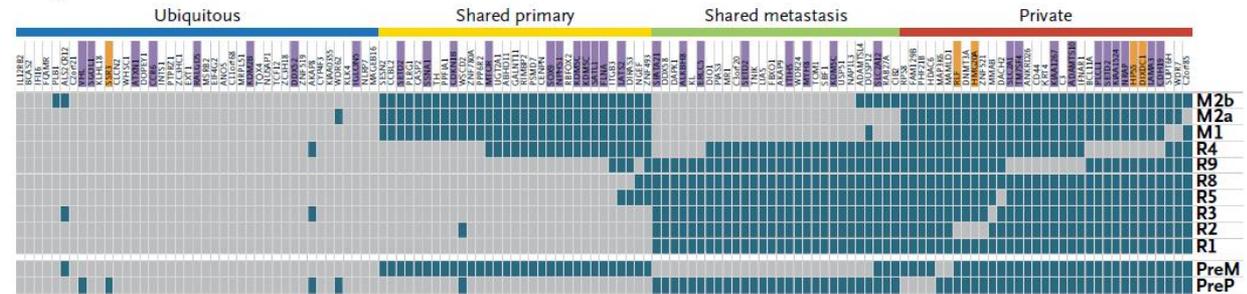
# Tenir compte de l'hétérogénéité tumorale....

# Problème de la représentativité des prélèvements

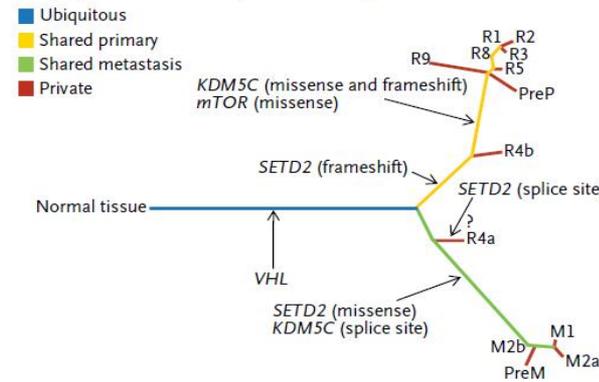
**A Biopsy Sites**



**B Regional Distribution of Mutations**



**C Phylogenetic Relationships of Tumor Regions**



**D Ploidy Profiling**

