

Nouveaux concepts-nouvelles thérapeutiques : Le cancer du poumon revisité

Pr jean-Francois MORERE

CHU Avicenne BOBIGNY

CHU Paul Brousse VILLEJUIF

Cancérogenèse par étapes



Carcinogen Exposure



**Proliferation Due to
Accumulated Genetic Changes**



Genomic Instability



Lung Cancer

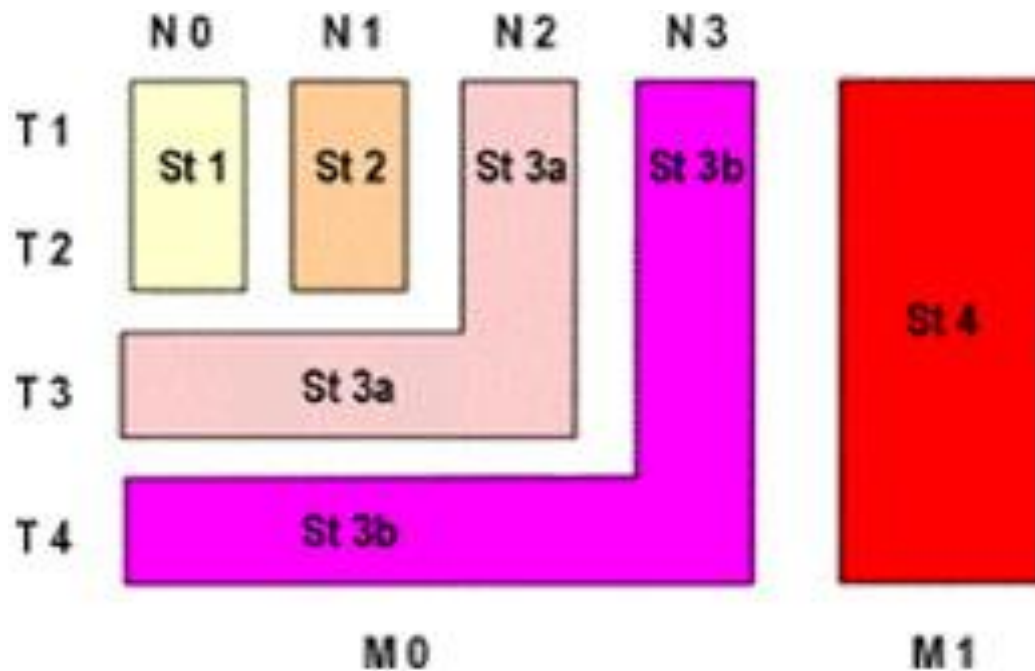


Concept Cancer du 20^{ème} siècle

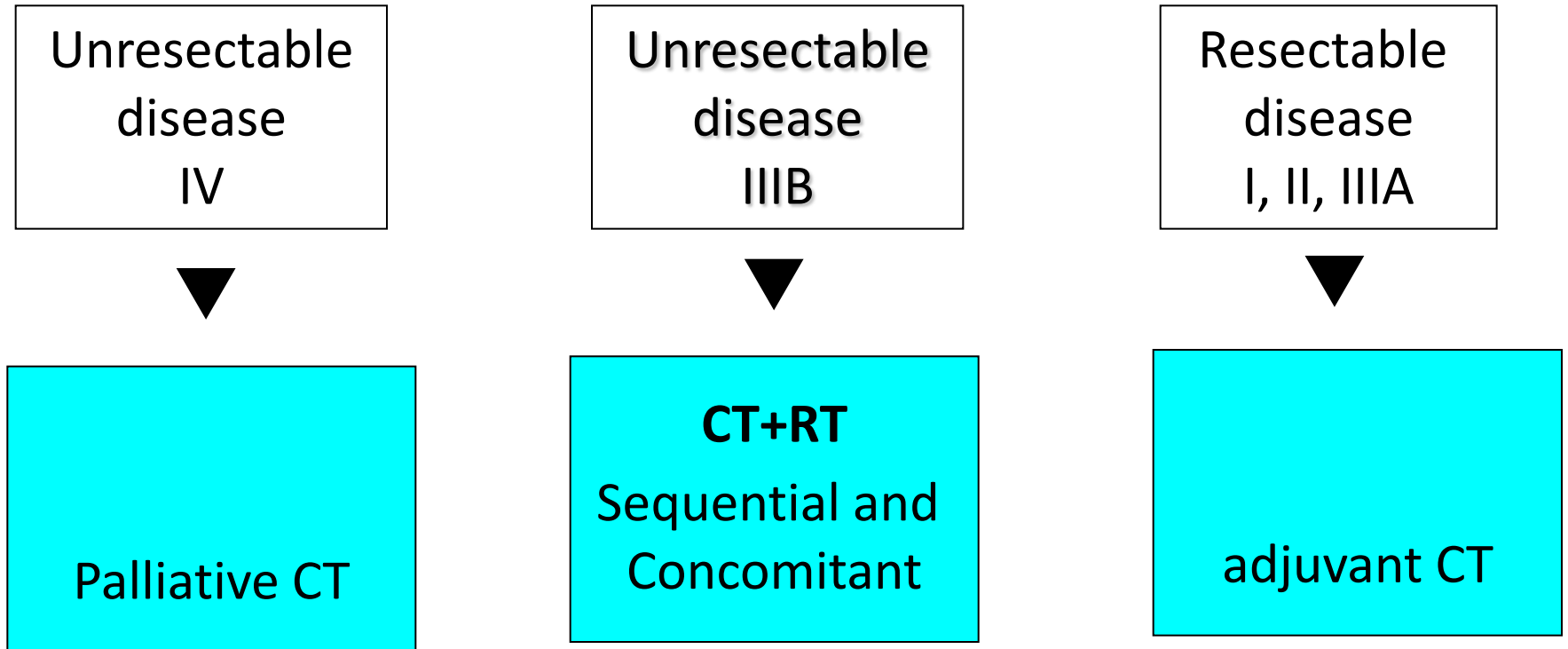
- Tumeur primitive
- Métastases

Stadification des CBNPC

- T: taille et localisation de la tumeur primitive
- N: nombre et site dans ganglions lymphatiques régionaux atteints
- M: métastases à distance



From palliative to curative



Facteurs de décision cliniques

LE STADE

L'AGE

LES COMORBIDITÉS

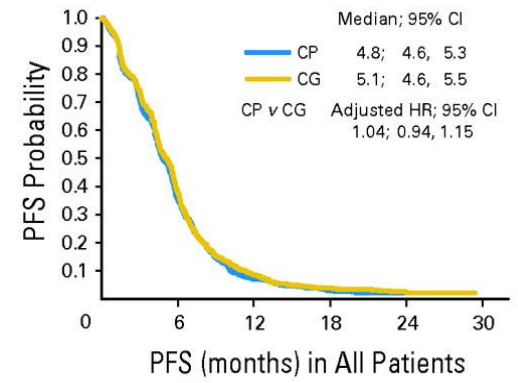
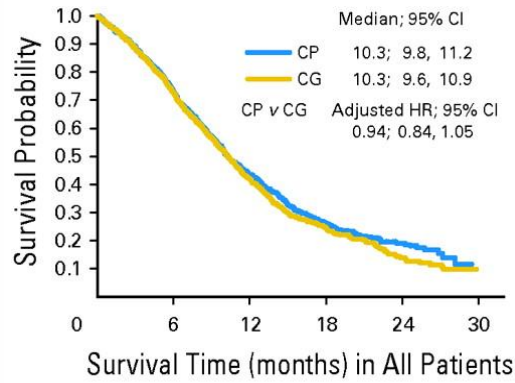
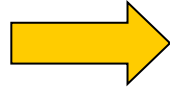
LE PERFORMANCE

STATUS

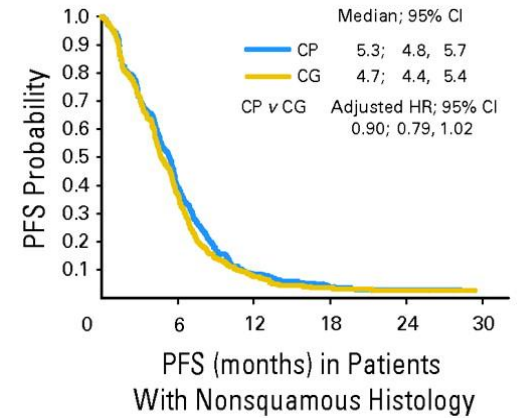
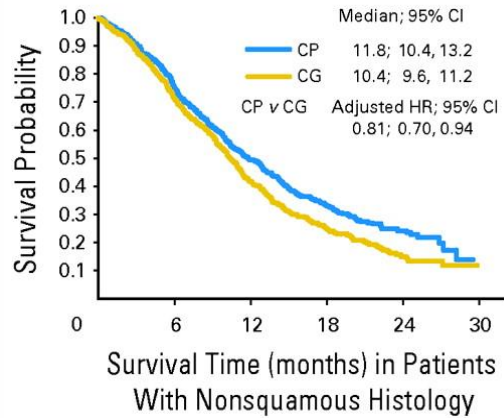
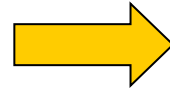
Facteurs de décision anatomopathologiques

CBNPC non épidermoïde : Cis/Pem vs Cis/Gem

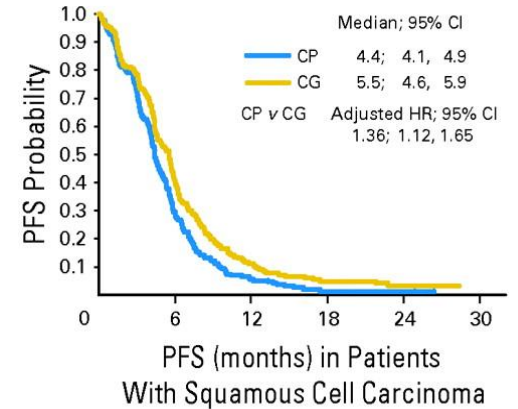
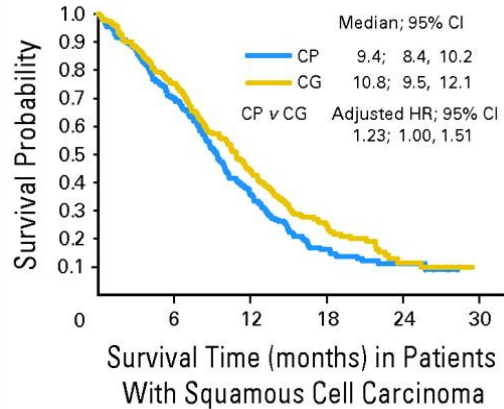
Toutes histologies



Non épidermoïdes



Epidermoïdes



Concept Cancer du 21^{ème} siècle

- Une maladie systémique
- Une maladie hétérogène
- Des addictions oncogéniques
- Des interactions avec le microenvironnement

Une maladie systémique

Fluid biopsy for circulating tumor cell identification in patients with early- and late-stage non-small cell lung cancer: a glimpse into lung cancer biology

Marco Wendel^{1,8}, Lyudmila Bazhenova^{2,8}, Rogier Boshuizen³, Anand Kolatkar¹, Meghana Honnatti¹, Edward H Cho¹, Dena Marrinucci^{1,9}, Ajay Sandhu⁴, Anthony Perricone⁵, Patricia Thistlethwaite³, Kelly Bethel⁶, Jorge Nieva⁷, Michel van den Heuvel³ and Peter Kuhn¹

¹ The Scripps Research Institute, 10550 North Torrey Pines Road, GAC-1200, La Jolla, CA 92037, USA

² UC San Diego, Moores Cancer Center, 3855 Health Sciences Dr., La Jolla, CA, USA

³ The Netherlands Cancer Institute-Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, The Netherlands

⁴ Department of Radiation Oncology, University of California, San Diego, Moores Cancer Center, 3855 Health Sciences Dr., La Jolla, CA, USA

⁵ Division of Cardiothoracic Surgery, University of California, San Diego, 200 W. Arbor Dr., San Diego, CA, USA

⁶ Scripps Clinic, Department of Pathology, 10660 North Torrey Pines Road, MC211C, La Jolla, CA, USA 92037

⁷ Billings Clinic Cancer Center 801 N. 29th Street, Billings, MT 59107-7000, USA

E-mail: marco.wendel@novumed.com, anandk@scripps.edu, meghana@scripps.edu, echo@biomanogenomics.com, pluhn@scripps.edu, dena@epicciences.com, lbazhenova@ucsd.edu, r.boshuizen@nki.nl, m.vdheuvel@nki.nl, apsandhu@ucsd.edu, aperricone@mail.ucsd.edu, pthistlethwaite@mail.ucsd.edu, bethelkelly@scrippshealth.org and jnieva@billingsclinic.org

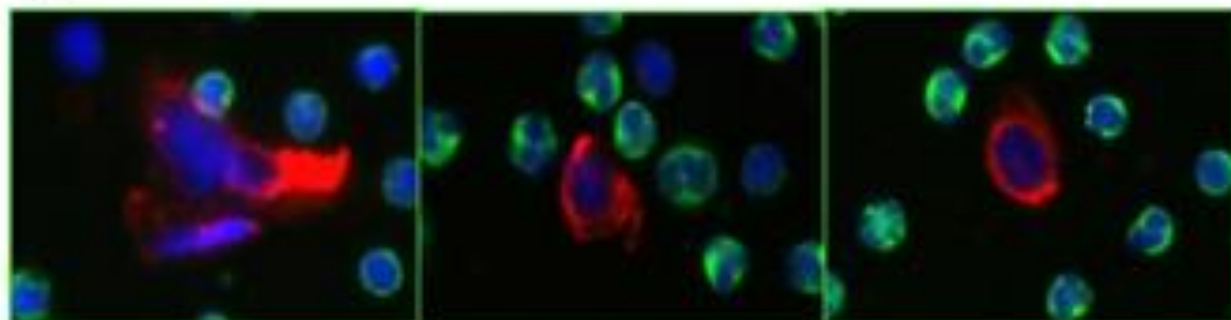
Received 9 July 2011

Accepted for publication 6 January 2012

Published 3 February 2012

Online at stacks.iop.org/PhysBio/9/016005

(A)



(B)

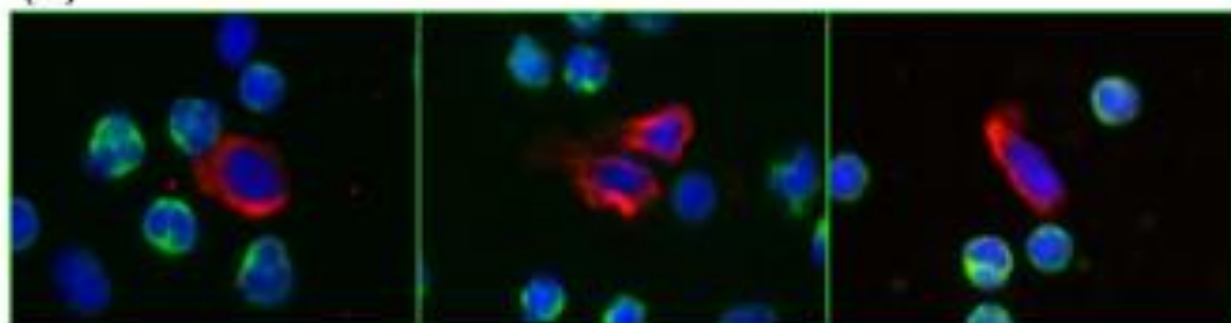


Figure 1. Representative HD-CTCs detected in the blood of (A) a stage II NSCLC patient and (B) a stage IV NSCLC patient (red: CK; blue: DAPI; green: CD45; original magnifications $\times 40$).

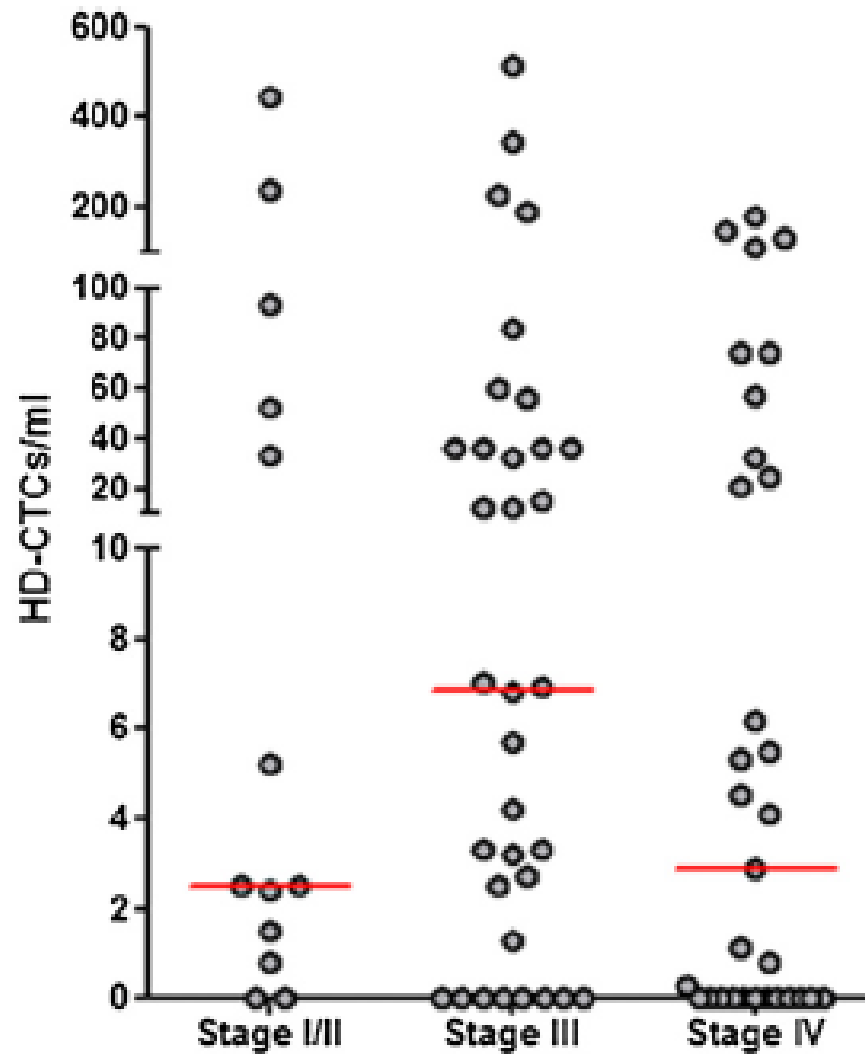


Figure 2. Distribution of HD-CTC counts in NSCLC patients according to tumor stage. Red lines depict the median.

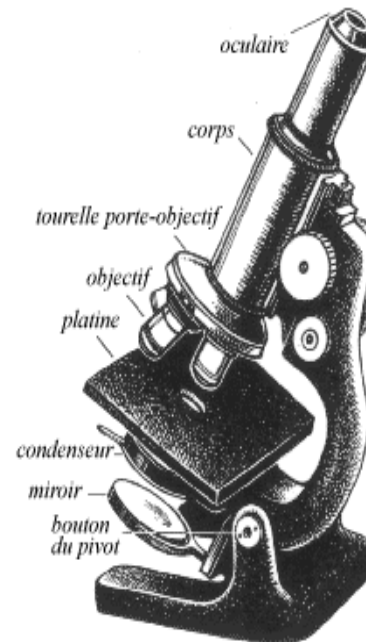
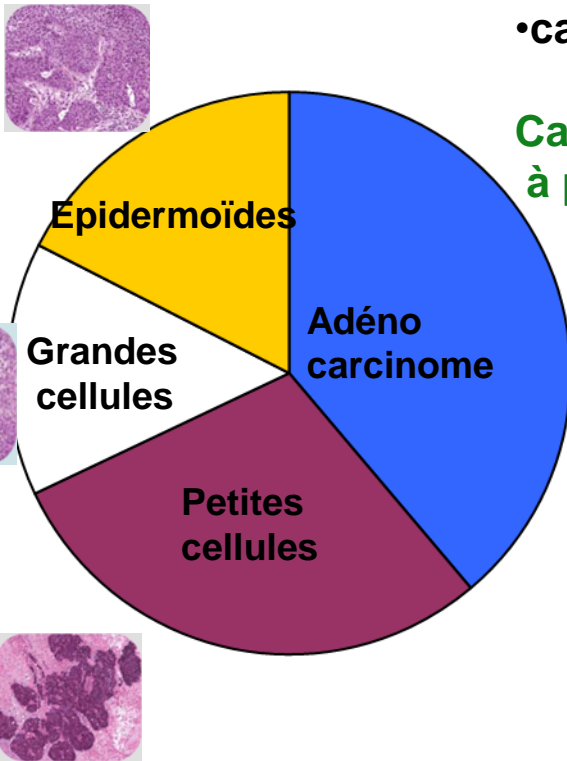
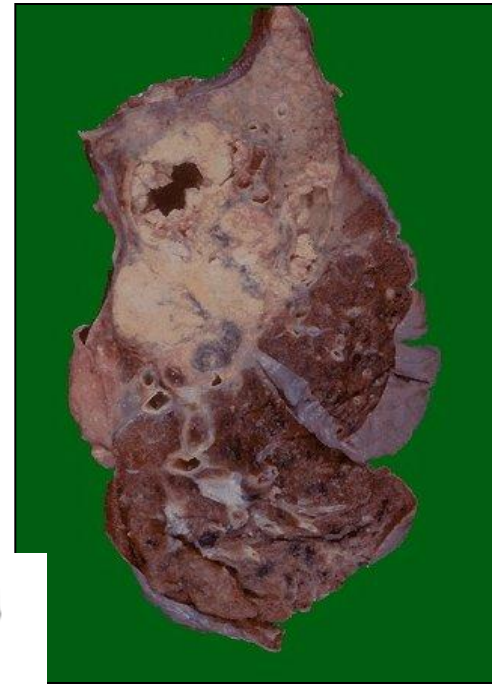
Le cancer du poumon une entité hétérogène

Le CBNPC en 2010: Une classification en mutation

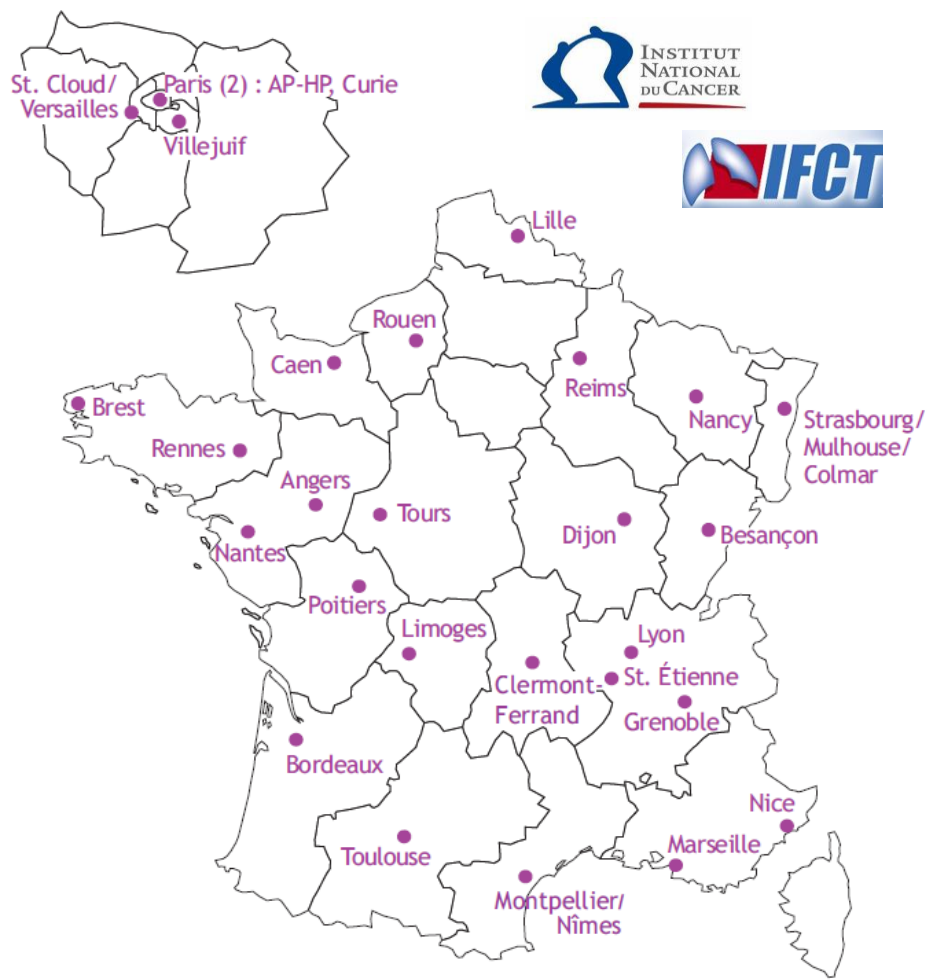
**Cancers bronchiques
non à petites cellules (CBNPC) : 80%**

- adénocarcinomes
- carcinomes épidermoïdes
- carcinomes à grandes cellules

**Cancers bronchiques
à petites cellules CBPC: 20%**



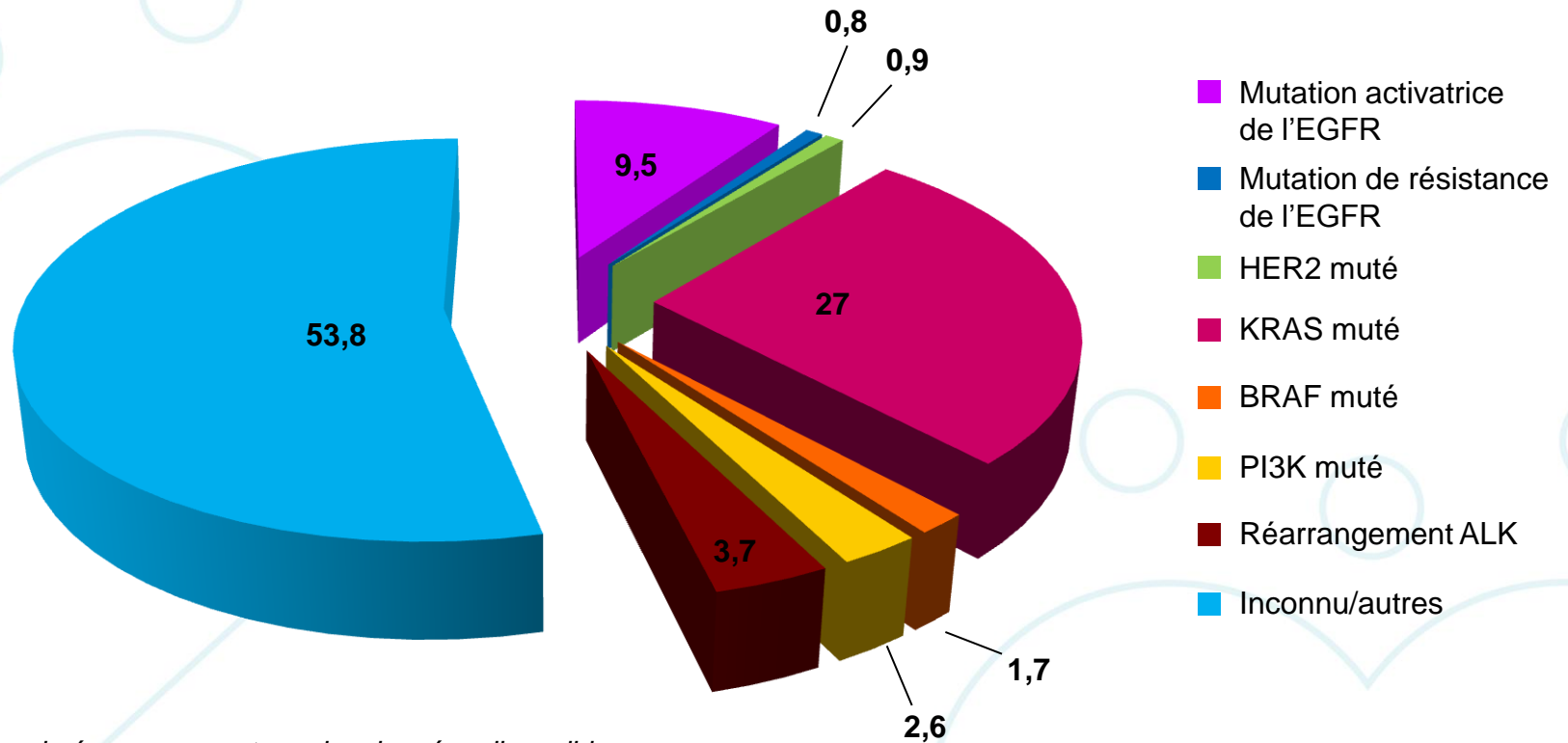
Étude Biomarqueurs France : un réseau de 28 plateformes hospitalières de biologie moléculaire



Cancer	Altérations moléculaires
CBNPC non épidermoïde métastatique	Mutations EGFR
	Translocation EML4-ALK
	Mutations KRAS
	Mutations HER2
	Mutations BRAF
	Mutations PI3K

Étude Biomarqueurs France : résultats présentés à partir de l'analyse des 10 000 premiers patients

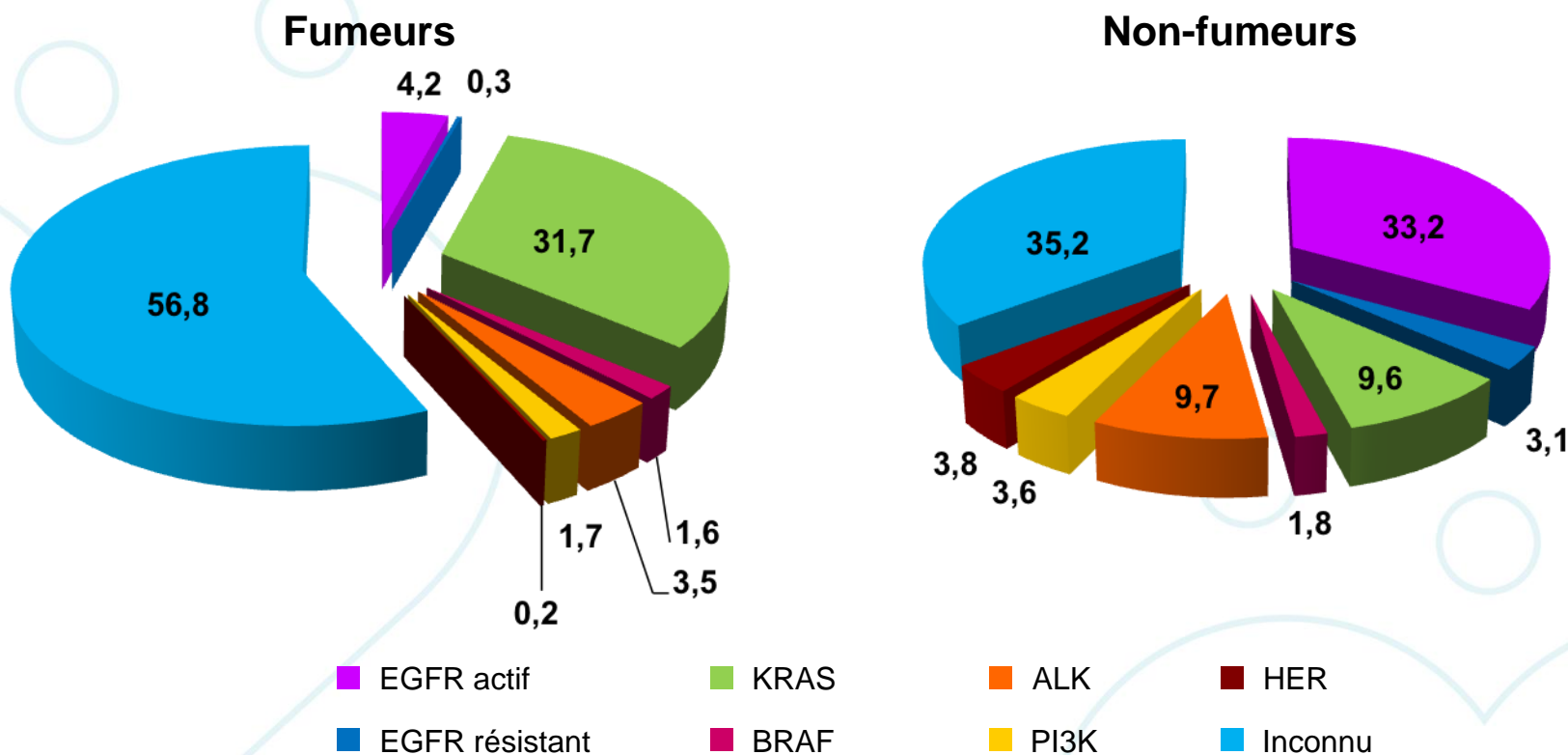
Biomarqueurs : résultats (n = 9 911)



Résultats exprimés en pourcentage des données disponibles.

Étude Biomarqueurs France : résultats présentés à partir de l'analyse des 10 000 premiers patients

Biomarqueurs en fonction du tabagisme (n = 9 911*)



* Incluant les 2 664 cas avec données cliniques totalement disponibles au moment de l'analyse.

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

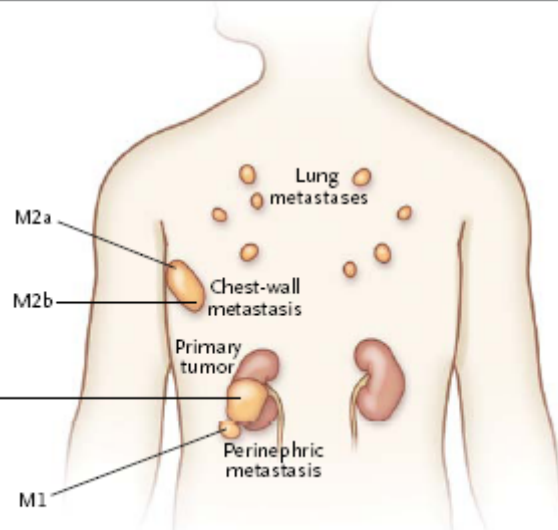
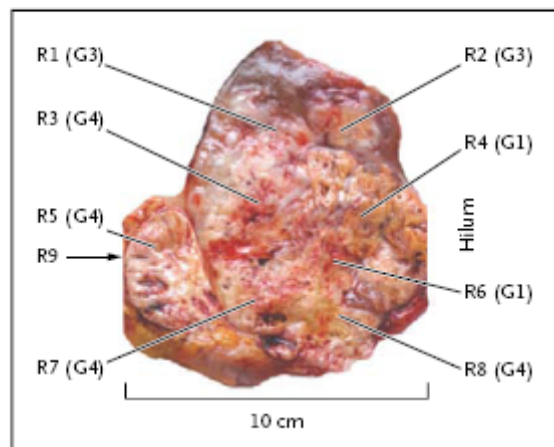
MARCH 8, 2012

VOL. 366 NO. 10

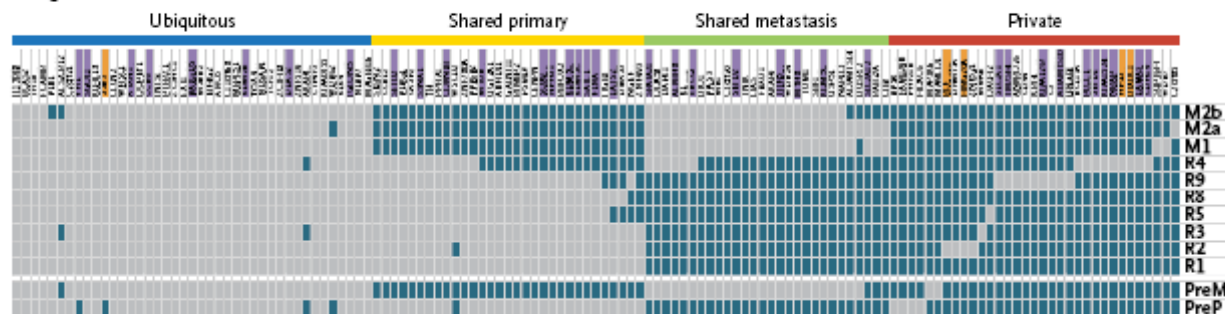
Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing

Marco Gerlinger, M.D., Andrew J. Rowan, B.Sc., Stuart Horswell, M.Math., James Larkin, M.D., Ph.D., David Endesfelder, Dip.Math., Eva Gronroos, Ph.D., Pierre Martinez, Ph.D., Nicholas Matthews, B.Sc., Aengus Stewart, M.Sc., Patrick Tarpey, Ph.D., Ignacio Varela, Ph.D., Benjamin Phillimore, B.Sc., Sharmin Begum, M.Sc., Neil Q. McDonald, Ph.D., Adam Butler, B.Sc., David Jones, M.Sc., Keiran Raine, M.Sc., Calli Latimer, B.Sc., Claudio R. Santos, Ph.D., Mahrokh Nohadani, H.N.C., Aron C. Eklund, Ph.D., Bradley Spencer-Dene, Ph.D., Graham Clark, B.Sc., Lisa Pickering, M.D., Ph.D., Gordon Stamp, M.D., Martin Gore, M.D., Ph.D., Zoltan Szallasi, M.D., Julian Downward, Ph.D., P. Andrew Futreal, Ph.D., and Charles Swanton, M.D., Ph.D.

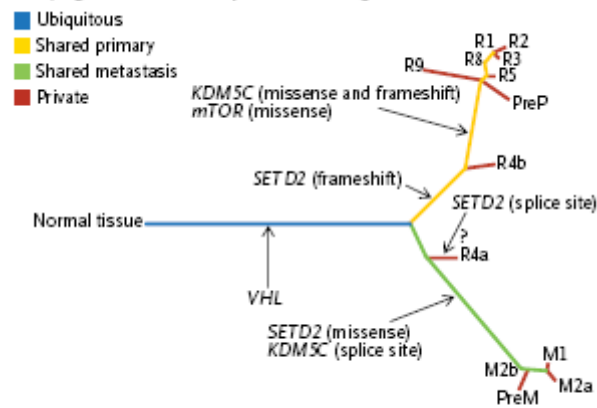
A Biopsy Sites



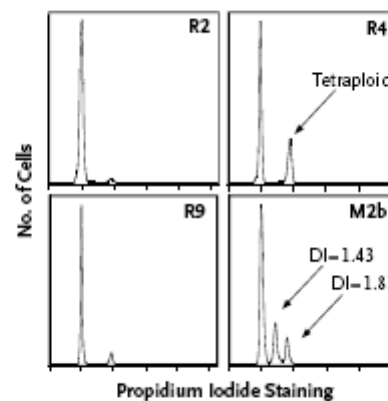
B Regional Distribution of Mutations



C Phylogenetic Relationships of Tumor Regions



D Ploidy Profiling



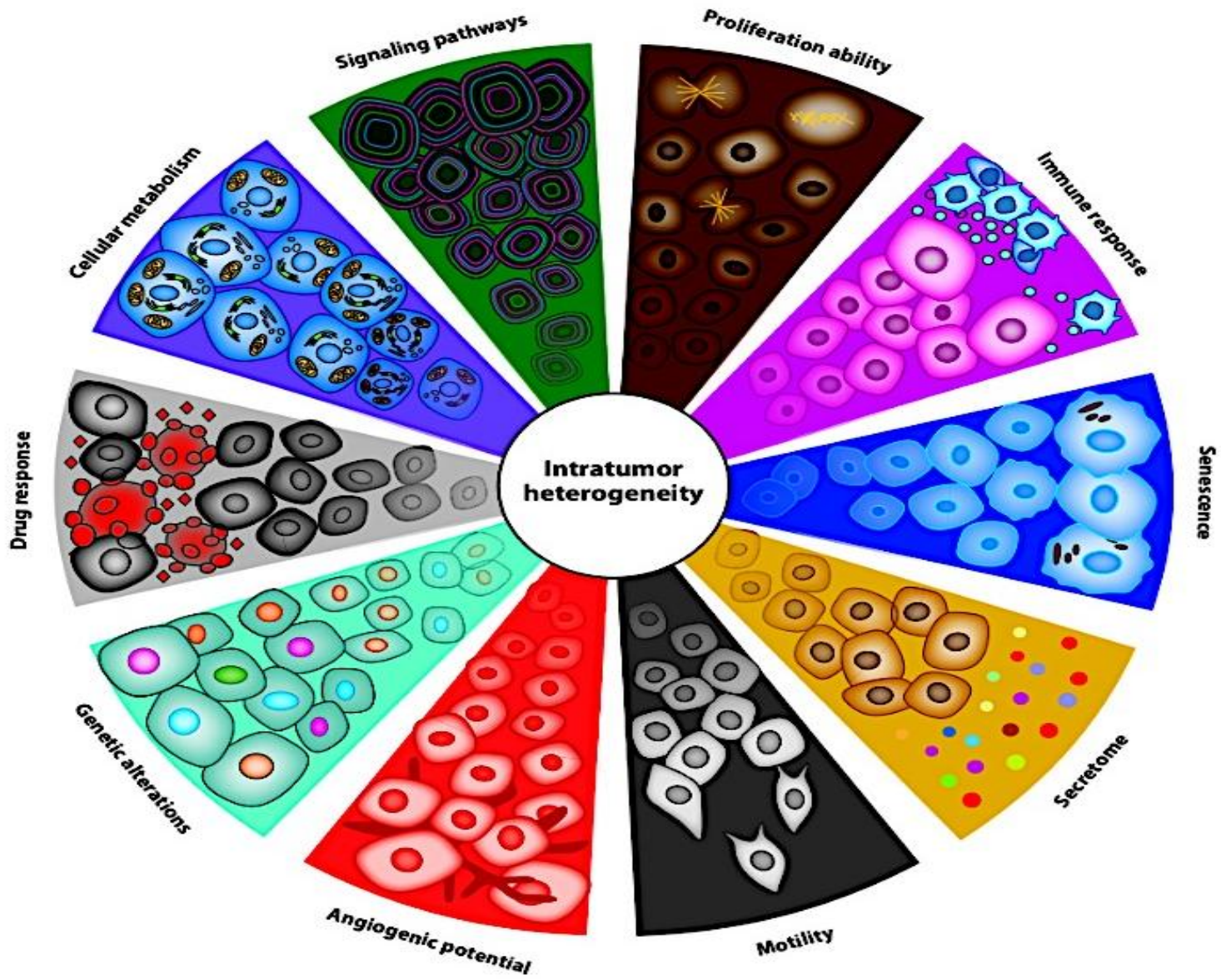


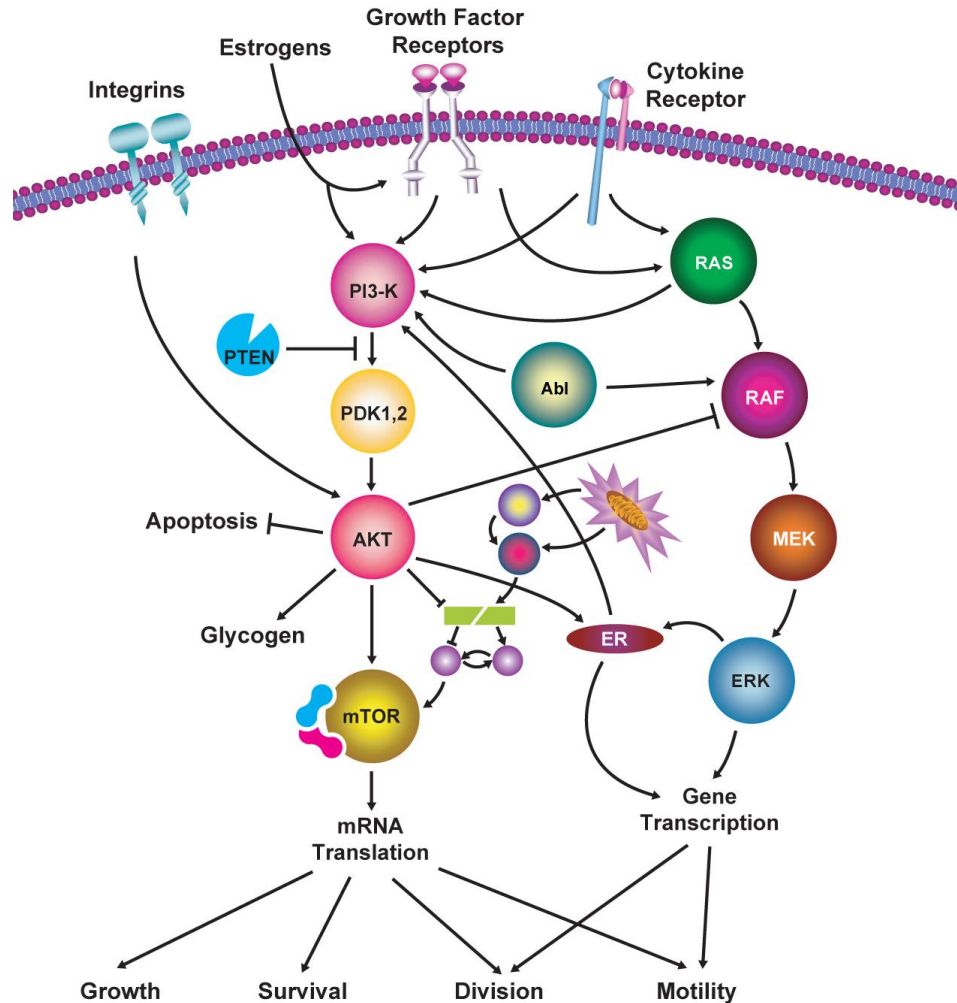
Figure 1

Des addictions oncogéniques

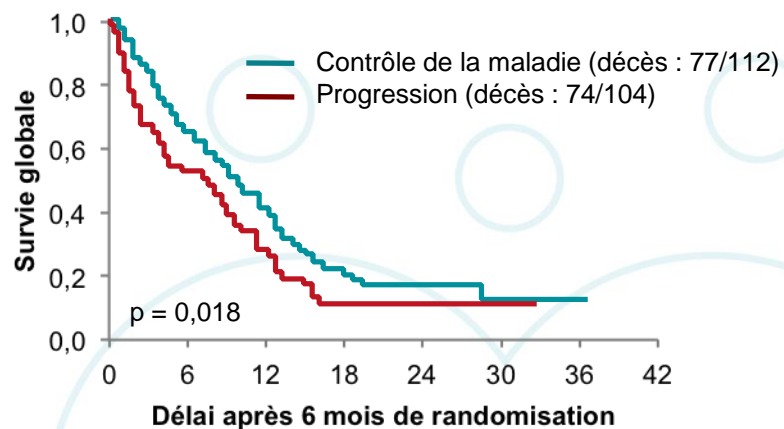
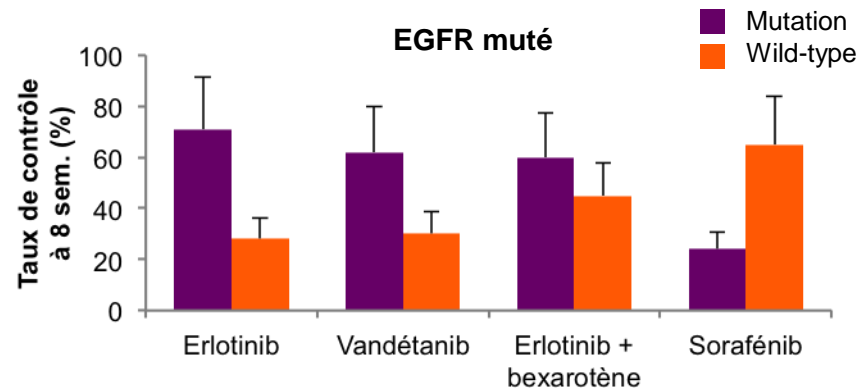
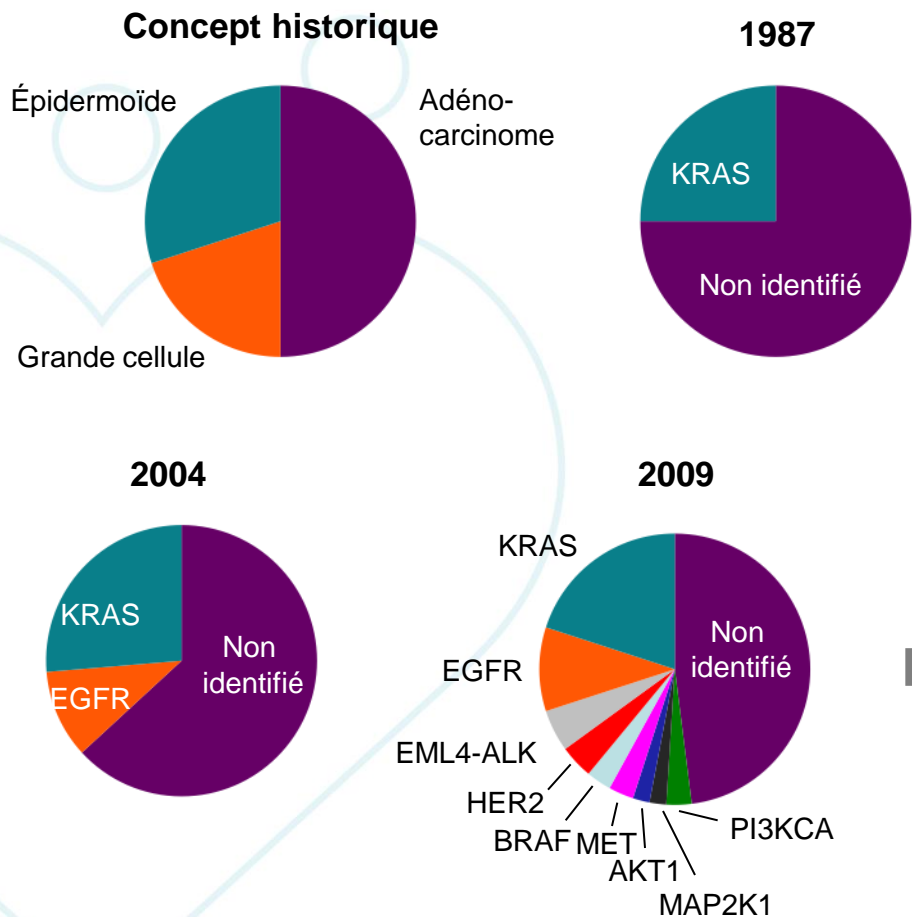
Des addictions oncogéniques

- L'addition oncogénique pour une cellule se définit par la nécessité absolue pour proliférer d'avoir une activation d'une voie de signalisation
- Si cette voie est coupée, la cellule ne peut plus proliférer et peut rentrer en apoptose
- Exemple : la leucémie myéloïde chronique
- Mutation de C-KIT dans les GIST.

Capteurs (récepteurs) et voies de signalisation



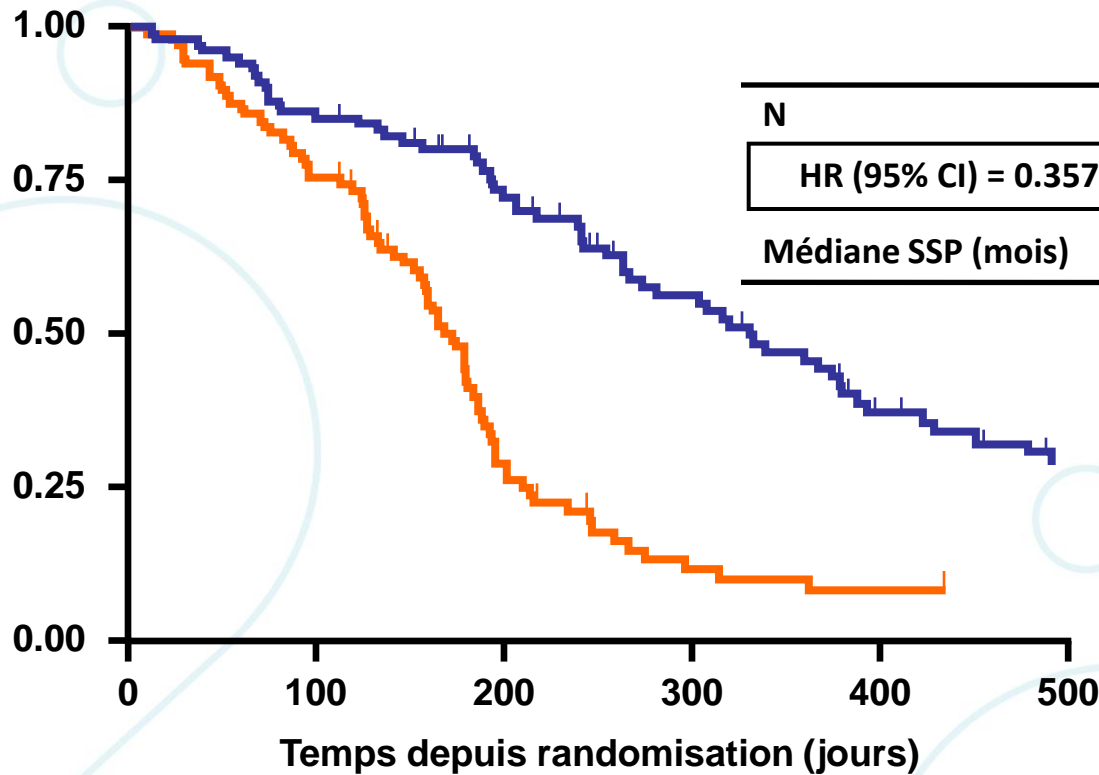
L'identification d'altérations moléculaires oncogéniques prédictives de l'efficacité de thérapeutiques ciblées spécifiques est un enjeu majeur de la prise en charge des cancers bronchopulmonaires métastatiques





Gefitinib en 1° ligne vs Carboplatine/Paclitaxel chez les patients EGFr mutés: SSP

Probabilité de SSP



Log rank test

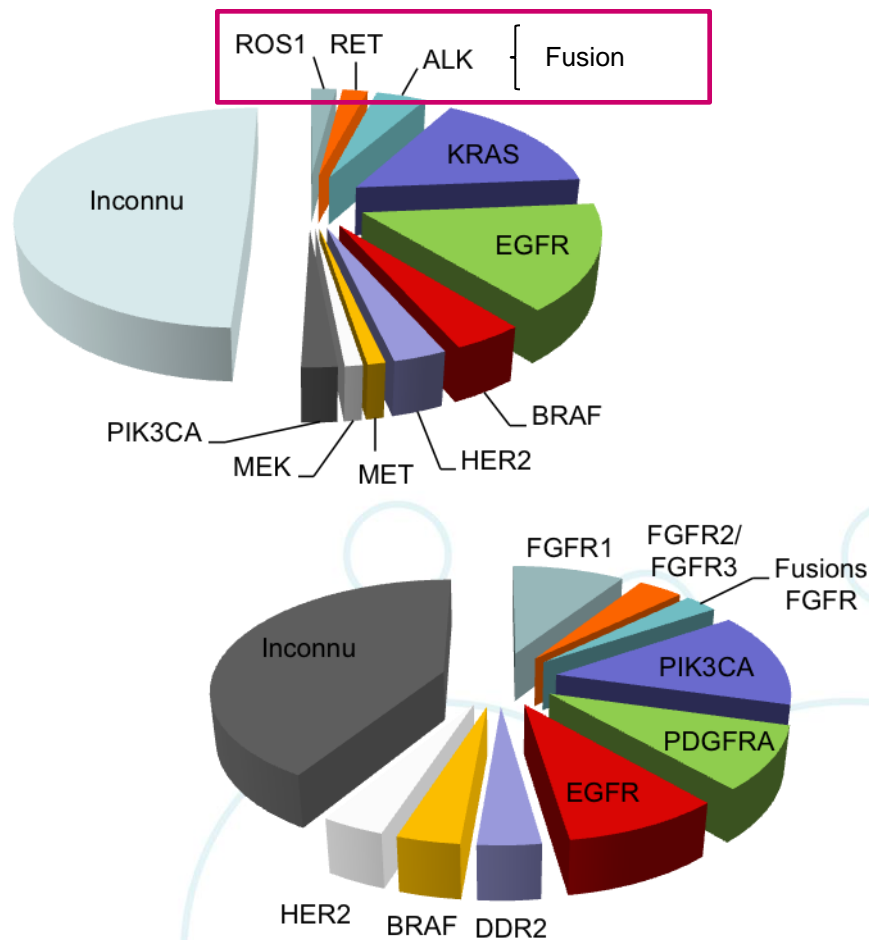
HR < 1 implies a lower risk of progression on gefitinib

Contexte

Comment intégrer les nouvelles altérations prédictives dans le diagnostic moléculaire de routine ?

- De nouvelles altérations moléculaires prédictives ont été décrites depuis 2007

Altérations moléculaires oncogéniques	Prévalence (%)*	Thérapeutique(s) potentiellement disponible(s) ou "ciblable(s)"
Avec thérapeutiques ciblées disponibles – Mutations EGFR	10-15	Erlotinib Géfitinib Afatinib
– Réarrangements ALK	3-7	Crizotinib
Avec thérapeutiques ciblées disponibles dans d'autres types tumoraux		
– Réarrangements ROS1	1-2	Crizotinib
– Mutations BRAF	2-4	Vémurafénib
Insertions HER2	2	Dabrafénib Tramétinib Dasatinib Afatinib Nélatinib Dacomitinib
Amplification MET Fusions RET	< 1 1-2	Crizotinib Cabozantinib Vandétanib Sorafénib Sunitinib
Avec thérapeutiques potentiellement "ciblables" – Mutations KRAS	20	Sélumétinib



Réarrangement de ALK : 2^e modèle d'addiction oncogénique dans les adénocarcinomes pulmonaires

2009-2011

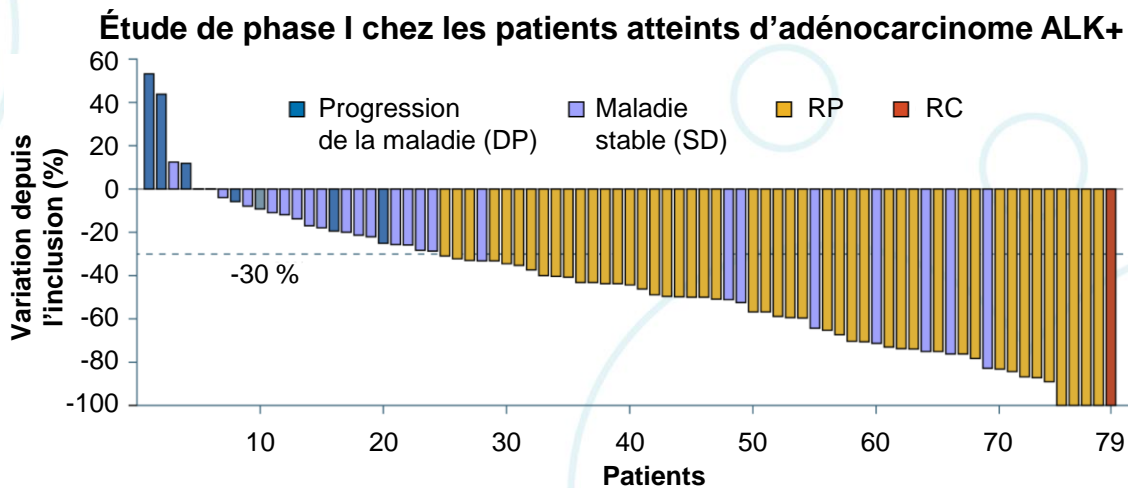
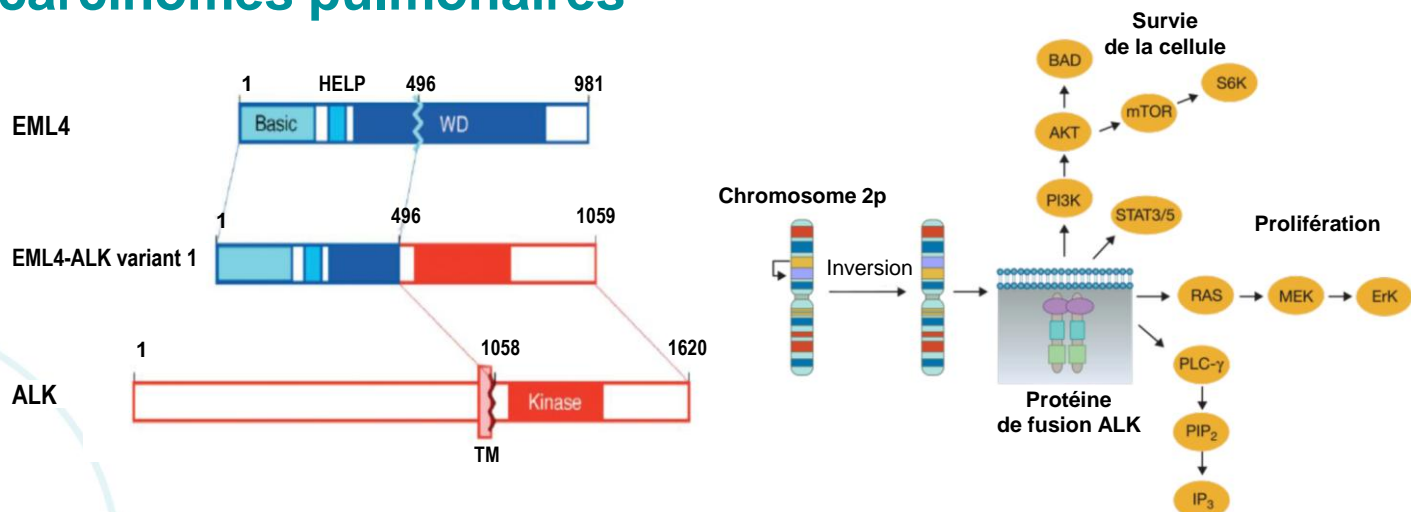
Ciblage des "drivers" oncogéniques

Mutation EGFR

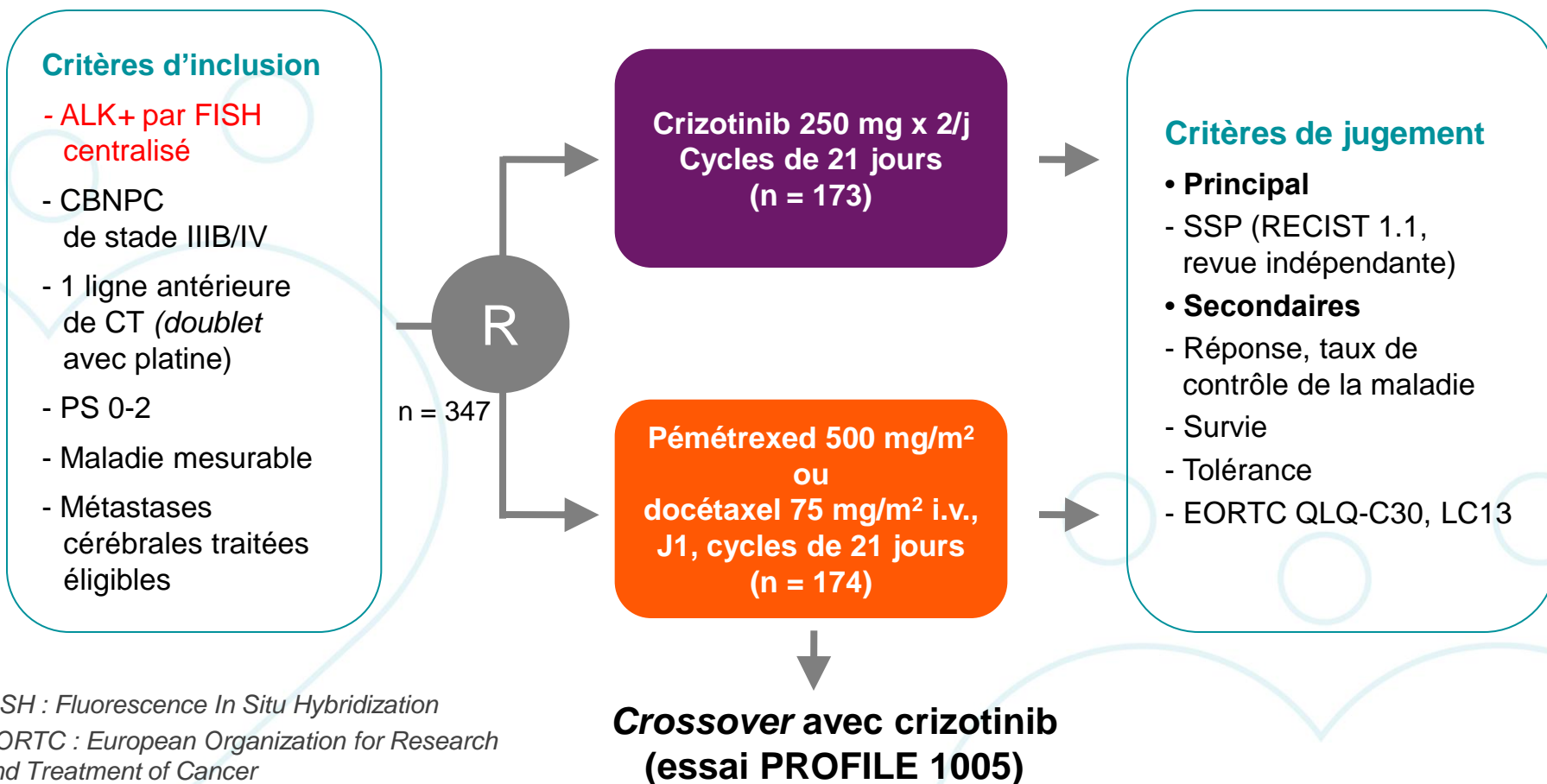
Réarrangement de ALK

Cancers non épidermoïdes
EGFR sauvage
ALK sauvage

Cancers épidermoïdes



Étude PROFILE 1007

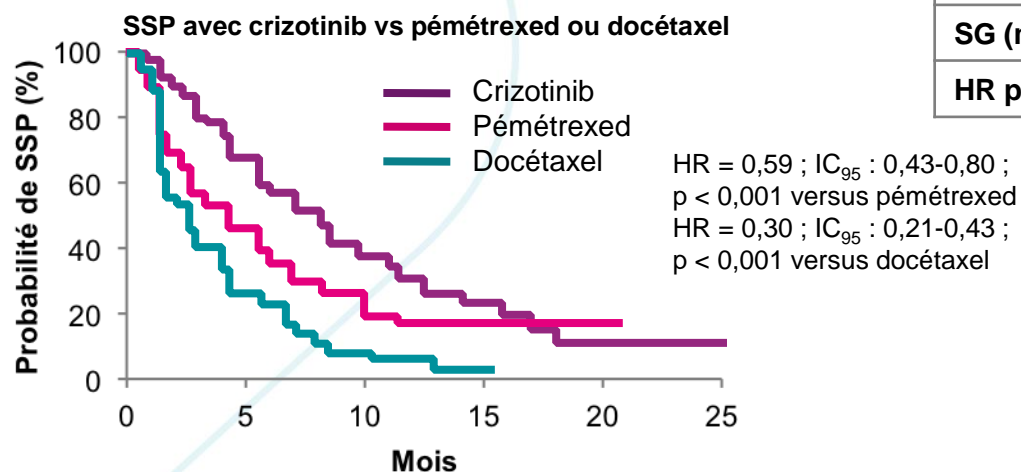
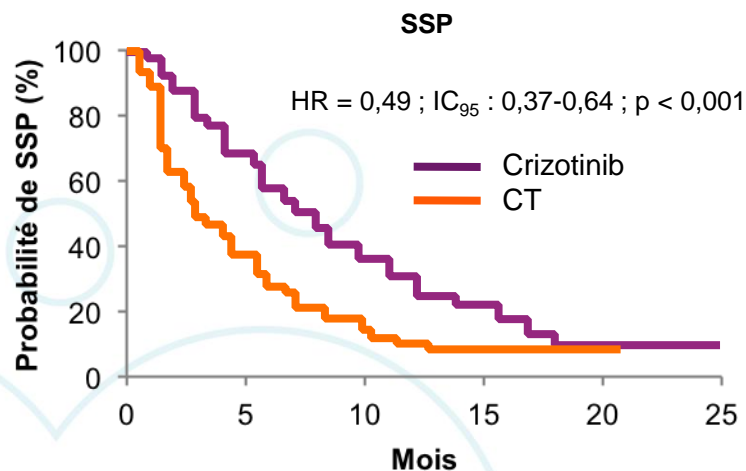


FISH : Fluorescence In Situ Hybridization

EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer

QLQ : Quality of Life Questionnaire

Étude PROFILE 1007 : crizotinib vs chimiothérapie en 2^e ligne, ALK+



	Crizotinib	Chimiothérapie
Taux de réponse (IC ₉₅)	65 % (58-72)	20 % (14-26)
Temps jusqu'à la réponse	6,3 sem.	12,6 sem.
Durée de la réponse	32,1 sem.	24,4 sem.
SSP (médiane, mois)	7,7	3,0
HR pour la SSP	0,49 (0,37-0,64)	
SG (médiane, mois)*	20,3	22,8
HR pour la survie*	1,02 (0,68-1,54)	

* Résultats préliminaires, 40 % des événements

L'accès au tissu tumoral est parfois difficile, en particulier au cours de l'évolution de la maladie

- Deux stratégies d'accès au génome tumoral sont proposées, basées
 - Soit sur l'ADN tumoral circulant
 - Soit sur l'isolement de cellules tumorales circulantes

→ = **biopsie liquide**
- Plusieurs enjeux existent
 - L'identification des altérations moléculaires oncogéniques au diagnostic
 - La quantification des clones tumoraux porteurs de ces altérations
 - L'identification des altérations secondaires, émergentes sous traitement ciblé

Biopsie liquide

- La recherche des altérations moléculaires oncogéniques à partir de l'ADN tumoral circulant est possible et sensible



Cette perspective doit faire l'objet d'une implémentation dans nos plateformes hospitalières, afin de valider les données préliminaires présentées lors des congrès en 2013

Réunion de concertation pluridisciplinaire moléculaire : 2 ans d'expérience à l'institut Gustave-Roussy

70 patients atteints de
CBNPC de stade I/II
3 décès avant RCPm

Anomalie moléculaire :
201 patients atteints de CBNPC
de stade III/IV

Traitement adapté
au profil moléculaire ?
Oui : 148 patients (74 %)

Manquants :
5 patients (3 %)

En attente :
15 patients (10 %)

Pas de traitement :
59 patients (40 %)

Traitement fini :
69 patients (47 %)

Essai clinique
53 %

AMM
27 %

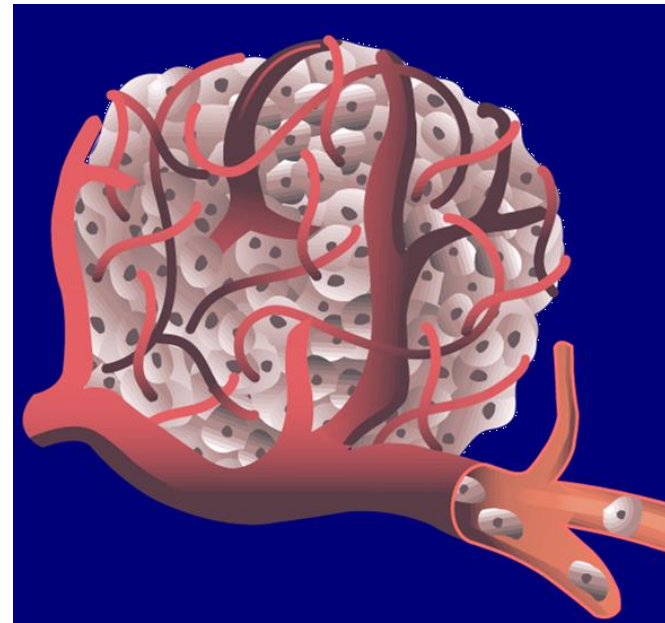
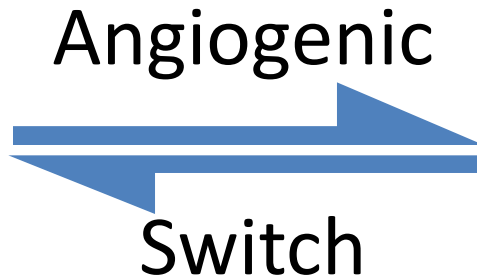
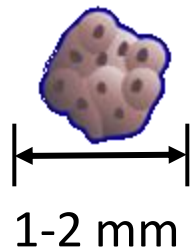
ATU
10 %

Hors AMM
9 %

Interactions avec le microenvironnement

- Angiogenese
- Os niche pr m tastatique
- immunit 

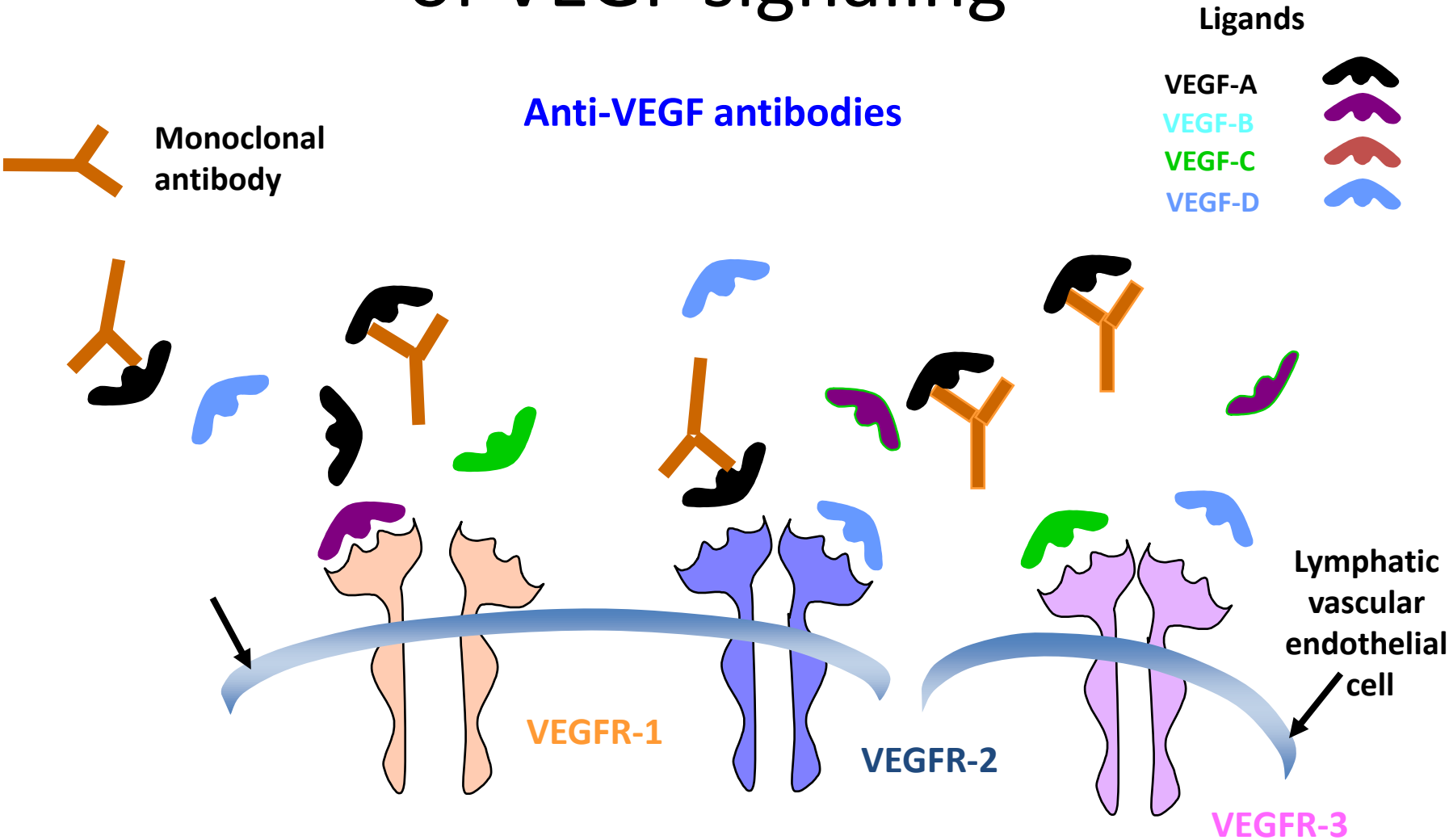
The Angiogenic Switch



- Small tumor
- Nonvascular
 - “Dormant”

- Larger tumor
- Vascular
 - Metastatic potential

Approaches to the inhibition of VEGF signaling



ECOG 4599 and AVAiL: Pooled Bevacizumab Data

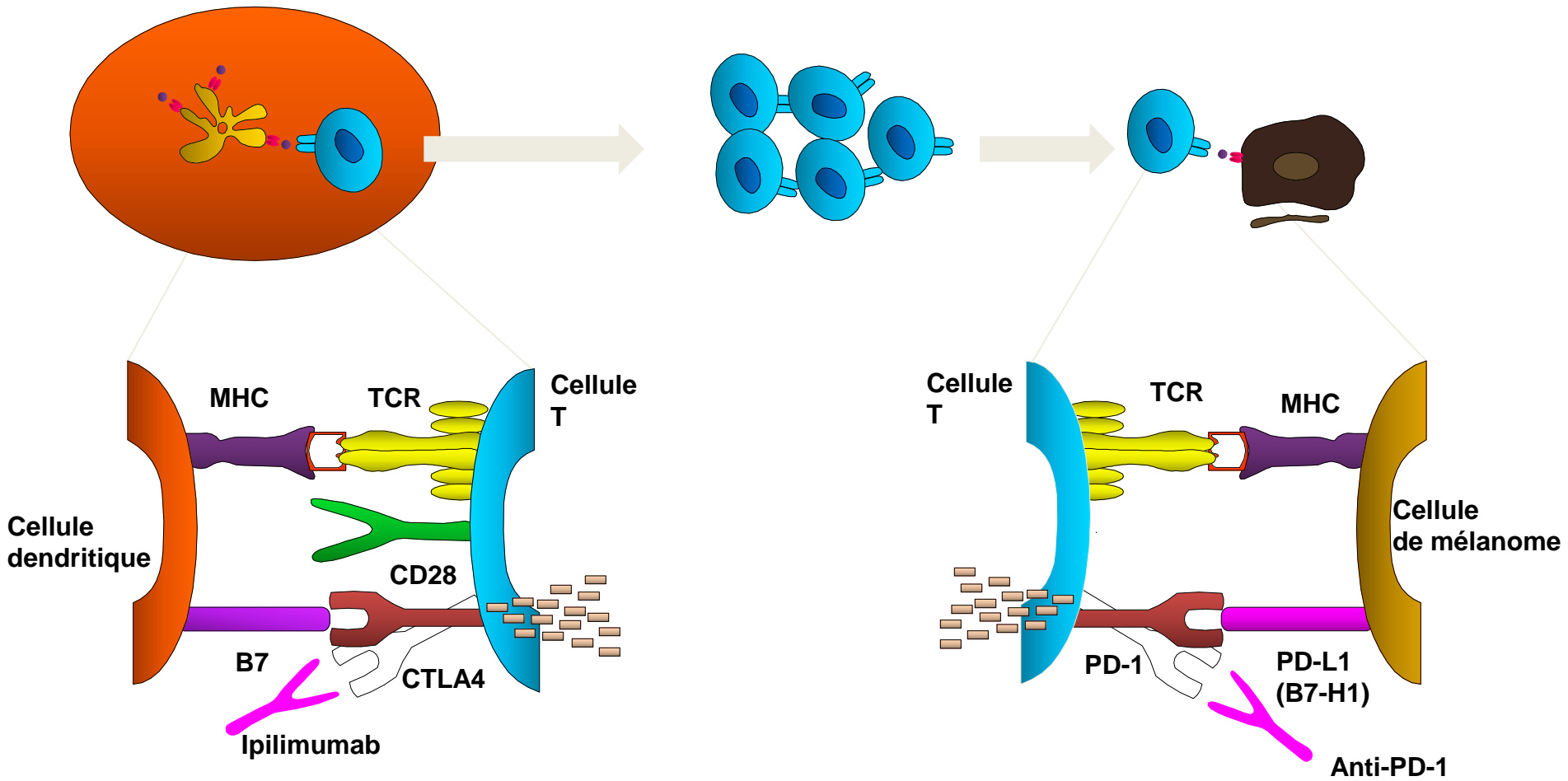
Trial		N	Events	OS	Events	PFS
				HR (95% CI)		HR (95% CI)
AVAiL 7.5 mg*	Control	324				
	Bev	345	233	0.92 (0.77–1.10)		0.75 (0.64–0.87)
AVAiL 15 mg*	Control	324				
	Bev	351	242	1.02 (0.85–1.22)		0.85 (0.73–1.00)
E4599	Control	433	344		405	
	Bev	417	305	0.79 (0.67–0.92)	374	0.66 (0.57–0.77)
Global	Control	1,081		0.89 (0.81–0.99)		0.75 (0.68–0.82)
	Bev	1,113				

P<0.03 P<0.001

In AVAiL, different control patients were used for the 7.5 mg and 15 mg arms, so these two arms can be considered as two distinct trials in the pooled analysis

Sandler A, et al. *N Engl J Med* 2006; Reck M, et al. *J Clin Oncol* 2009

Mécanismes d'action

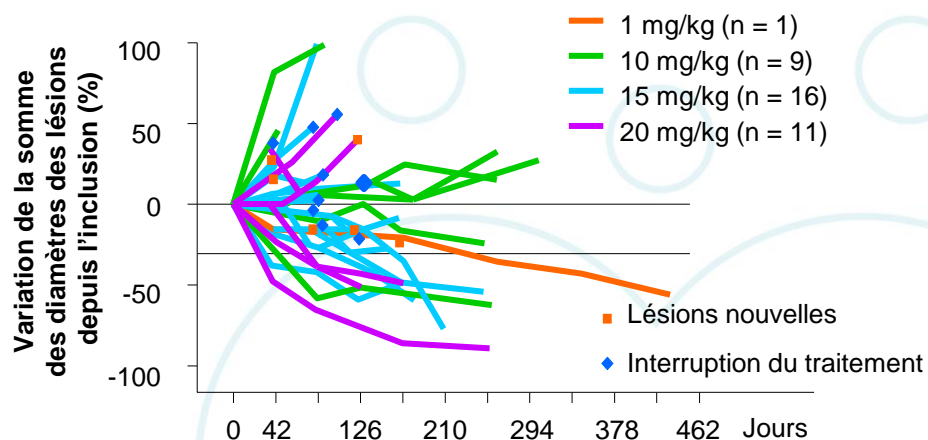


Étude du MPDL3280A, anticorps anti-PD-L1 dans les CBNPC localement avancés et métastatiques : cohorte d'expansion

- Phase I à 10, 15 et 20 mg/kg/3 sem. jusqu'à 16 cycles
- n = 175 ; 85 CBNPC (PS 0-1), prétraités (55 % des patients ≥ 3 lignes)
- DMT non atteinte

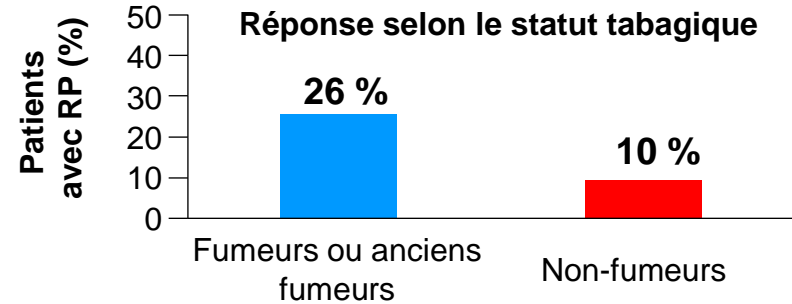
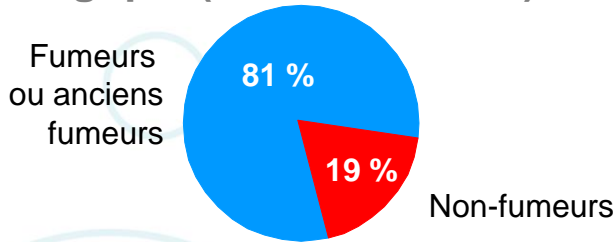
	Effets indésirables liés au traitement (n = 85)	
	Tous grades	Grade 3-4
Total (%)	66	11
Fatigue (%)	20	2
Nausées (%)	14	1
Anorexie (%)	12	0
Dyspnée (%)	9	1
Diarrhée (%)	8	0

	RO	SD ≥ 24 sem.	SSP à S24
CBNPC (n = 53) [%]	23	17	45
• Non épidermoïdes (n = 42) [%]	21	17	44
• Épidermoïdes (n = 11) [%]	27	18	46

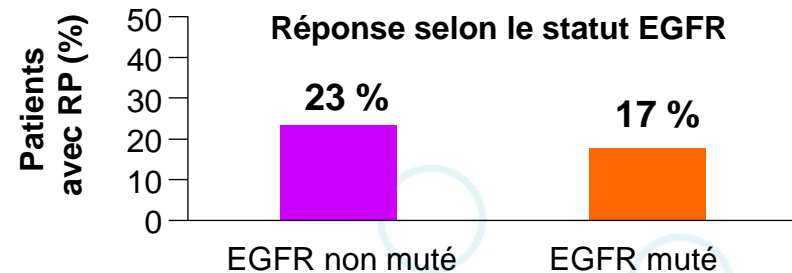
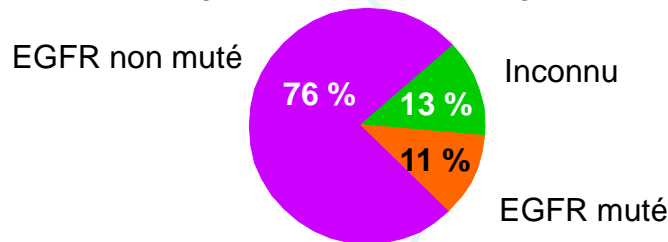


Étude du MPDL3280A, anticorps anti-PD-L1 dans les CBNPC localement avancés et métastatiques : cohorte d'expansion

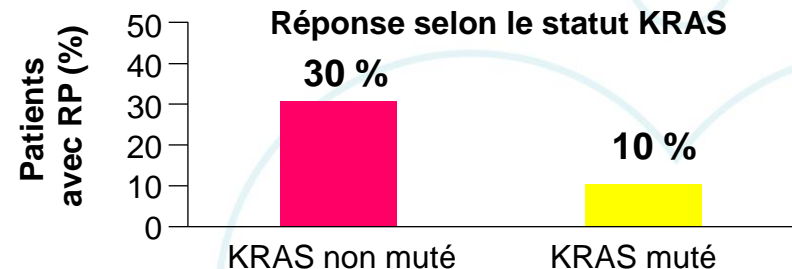
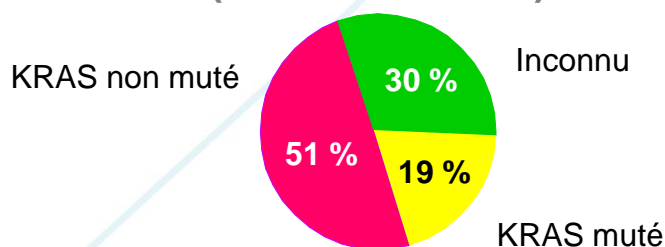
Statut tabagique (CBNPC : n = 53)



Statut EGFR (CBNPC : n = 53)



Statut KRAS (CBNPC : n = 53)



LUNG CANCER
1.6 million diagnosed
per year worldwide

NSCLC (80%)

SCLC

KRas

EGFR

ALK

Other: MET, HER2, AKT, PI3CA, BRAF, MEK1

Unknown

EML4-ALK
KIF5B-ALK
TFG-ALK

Erlotinib
Gefitinib
EGFR inhibitors

Crizotinib LDK378 IPI-504* ASP3026 AF802
3-39 GSK1838705A X-396 AP-26113
ALK inhibitors

D'après Bengt Hallberg, F1000 Med Rep 2011

Conclusion

- Déterminer les cibles gagnantes
 - Algorithme
 - Médecine « classique » / médecine personnalisée
 - De la médecine « personnalisée » à
-
- La MEDECINE DE PRECISION