

SYNOPSIS EXPLORE GFPC 02-2014

PROMOTEUR	GFPC (groupe français de pneumo-cancérologie)
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	<i>Dr JB AULIAC CH mantes la jolie</i> <i>Dr J mosser CHU rennes</i> <i>Pr C Chouaid CHI Créteil « groupe ALK »</i> <i>Dr I Monnet CHI Créteil « groupe ROS 1 »</i>
TITRE	Etude multicentrique observationnelle chez les patients porteurs de CBNPC avec présence de mutations ou réarrangements rares : Evaluation des données sociodémographiques, mutationnelles, de l'attitude thérapeutique et du devenir des patients. EXPLORE GFPC XX-2013
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>Le cancer pulmonaire est une des principales causes de décès par cancer en France. D'importants progrès ont été effectués ces dernières années sur la connaissance de l'oncogénèse des CBNPC (en particulier des cancers non épidermoïdes) dont la découverte de drivers oncogéniques spécifiques jouant en rôle majeur dans l'addiction oncogénique responsable de la survenue d'un CBNPC. Ainsi, le démantèlement moléculaire des adénocarcinomes a permis d'isoler un certain nombre de mutations activatrices de tyrosine kinase comme celle de l'EGFR, BRAF, PI3K, HER2, cMET. D'autres anomalies moléculaires addictives ont été mises en évidence comme des réarrangements génétiques, inversions chromosomiques ou translocations chromosomiques aboutissant à la création de gènes de fusion dont la protéine kinase est constitutivement activée. Ce phénomène a été décrit pour le gène ALK, ROS 1 et KIF5-RET. La mise en évidence d'une de ces anomalies au moment du diagnostic de cancer broncho-pulmonaire peut donner accès dans un certain nombre de cas à un traitement spécifique (thérapeutique ciblée) qui a modifié le pronostic de ces cancers par rapport au traitement conventionnel de chimiothérapie. Pour permettre l'accès à ces thérapeutiques innovantes et ciblées au plus grand nombre de patients, l'INCA a développé des plateformes régionales d'analyse moléculaire permettant la détection systématique des anomalies de l'EGFR, ALK, PI3K, HER 2, BRAF, KRAS. Bien que les anomalies génétiques soient détectées, les caractéristiques des patients porteurs de ces anomalies ne sont pas bien connues car il s'agit de sous groupes de patients peu nombreux.</p> <p>Les principales caractéristiques actuellement connues de ces anomalies rares et des patients porteurs de celles-ci sont décrites succinctement dans les paragraphes suivants :</p> <p>Mutations rares de l'EGFR :</p> <p>Les mutations dites activatrices du gène codant pour le récepteur de l'EGFR (Epidermal Growth Factor) sont les plus connues. En 2010 en France, la recherche des mutations d'EGFR a été réalisée chez 16834 patients et le taux de mutations était de 10,5%[1]. Dans plus de 85 % des cas il s'agit de délétion sur l'exon 19 et de mutation ponctuelle L858R sur l'exon 21. Il a été développé des molécules spécifiques inhibitrices (inhibiteurs antityrosine kinase de l'EGFR : TKi) de ces mutations. 2 molécules ont actuellement l'AMM en</p>

première ligne de traitement des patients porteurs de CBNPC avancés qui présentent une mutation activatrice de l'EGFR : erlotinib et gefitinib. Plusieurs études de phases III ont clairement démontré des réponses et stabilisations chez un grand nombre de patients pour une durée prolongée et supérieure au traitement de référence (chimiothérapie à base de cytotoxique) [2,3,4]. Cependant, l'ensemble de ces données concerne essentiellement les patients porteurs des mutations sur l'exon 19 et 21. Les données sur les patients porteurs des autres mutations dites rares (moins de 10%) sont beaucoup plus parcellaires et imprécises. Parmi ces mutations rares détectées, on dénombre (liste non exhaustive) les duplications/insertions sur l'exon 20, les mutations ponctuelles sur l'exon 18, L861Q exon 21, T790 exon 20 et l'association concomitantes de mutations [5]. Pour ces patients, les données cliniques et de réponse aux traitements spécifiques ne sont pas clairement établies.

Translocation EML4-ALK

Les réarrangements du gène ALK (anaplastic lymphoma kinase) ont été récemment décrits dans le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC). Le réarrangement le plus courant résulte d'une inversion dans le bras court du chromosome 2 qui crée une fusion entre la partie 5' des gènes EML4 (echinoderm microtubule associated proteinlike 4) et la partie 3' du gène ALK (il existe différents variants au niveau EML4). Ce réarrangement conduit à l'expression d'une protéine de fusion dont le domaine kinase de ALK présente une activation permanente des voies PI3K/AKT, MEK/ERK et Plc. Cette anomalie serait observée dans environ 4% des CBNPC [6]. Elle est essentiellement présente dans les adénocarcinomes, chez des patients plutôt jeunes, non fumeurs et tant chez les hommes que chez les femmes [7]. Le crizotinib a démontré chez les patients porteurs du réarrangement de ALK dans une étude de phase III versus une chimiothérapie standard en deuxième ligne (Profil 1007) une supériorité significative [8] en terme de survie sans progression.

Réarrangement ROS 1

Le réarrangement de ROS 1 (c-ros oncogène 1) est une nouvelle anomalie moléculaire détectée récemment dans les CBNPC. ROS 1 est un récepteur tyrosine kinase de la famille des récepteurs de l'insuline (gène sur le chromosome 6q22). La translocation du gène ROS 1 a été décrite dans les CBNPC avec CD74 et SLC34A2 [9]. Elle aboutit à une activation constitutive du récepteur. Elle serait présente dans moins de 2 % des CBNPC et concerne les adénocarcinomes, chez des sujets plutôt jeunes non fumeurs [9]. Elle définit une nouvelle cible thérapeutique. Les résultats d'une étude de phase 2 par crizotinib chez des patients prétraités sont encourageants (57 % de réponse) [10].

Mutation HER2 :

HER 2 est un proto-oncogène codant pour la protéine HER2 faisant parti des récepteurs tyrosine kinase de la famille HER. Il est surexprimé dans environ 20 % des CBNPC mais la mutation du gène est beaucoup moins fréquente (2%, essentiellement insertion sur l'exon 20) [11,12]. Une première étude rétrospective vient

d'être publiée. Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique chez 46 patients porteurs d'adénocarcinomes pulmonaires stade IV avec mutations d'HER 2 [13]. La majorité des patients était de sexe féminin (56%) et non fumeurs (52%). Un certain nombre de patients ont bénéficié d'un traitement ciblant l'HER 2 (17 cas), il existe une possible activité du trastuzumab et de l'afitinib. Cette nouvelle cible nécessitera des essais thérapeutiques spécifiques prospectifs.

Mutation BRAF :

La famille RAF kinase comprend 3 membres : A RAF, B RAF et C RAF. La protéine B RAF est prépondérante dans la conduction du signal soit seul soit en association avec C RAF. Son activation enclenche la voie de signalisation MAPK (survie cellulaire) [12]. Plusieurs mutations de B RAF ont été décrites dans différents cancers dont les mélanomes où son incidence est importante. La mutation de BRAF la plus fréquemment trouvée se situe sur l'exon 15 (substitution d'une glutamine pour une valine au niveau du résidu 600 (V600E) [12]. Dans les CBNPC, les mutations B RAF seraient présentes dans 1 à 3 % des CBNPC avec dans 50% des mutations V600E [12]. Une étude de phase 2 chez les patients présentant une mutation V600E par un inhibiteur spécifique est en cours.

Mutation de PIK3

Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) sont des kinases lipidiques qui jouent un rôle important dans la régulation de la croissance cellulaire, la prolifération et la survie. Les mutations (plusieurs décrites) concernent le gène codant pour la sous unité p110 alpha de PI3K [12]. Leurs présences activent la voie PIP3-AKT. Ces mutations sont rares (1 à 2% des CBNPC) mais présentes aussi bien dans les adénocarcinomes que dans les carcinomes épidermoïdes [14]. Il faut aussi noter que les mutations PIK3CA dans l'adénocarcinome du poumon coexistent souvent avec une autre mutation oncogénique, comme une mutation EGFR ou KRAS [12]. Le caractère de drivers oncogéniques de ces mutations n'est pas formellement acquis.

Un certain nombre de cancers broncho-pulmonaires présentent des mutations oncogéniques prédictives de réponse d'inhibiteurs spécifiques (EGFR, ALK). Cependant de nouvelles mutations ont été décrites pour lesquelles les données cliniques, la réponse aux traitements sont encore très parcellaires. L'objet de cette étude observationnelle est d'avoir une meilleure connaissance des sous groupes de patients atteints de CBNPC porteurs de ces anomalies oncogéniques dont les mutations rares de l'EGFR, réarrangement de ALK et ROS1, mutations de HER2, PI3K, BRAF et d'autres anomalies mutationnelles découvertes récemment (exemple : mutation de c MET...) ou coexistence de mutations.

Pour effectuer cette étude, il sera recherché dans l'ensemble des centres du GFPC (70) les patients présentant une ou plusieurs de ces anomalies moléculaires rares ce qui devrait permettre d'avoir une meilleure connaissance de leur maladie. Seront recueillis les données socio-démographiques (sexe, âge ...), les facteurs de risque

	(tabac, profession, toxicologie, exposition hormonale, antécédent.), les symptômes de la maladie, les traitements reçus, la Survie Sans Progression, la survie globale, l'évolution mutationnelle sous traitement en cas de rebiopsie. Le mode de progression (site, vitesse de progression) sera étudié ainsi que l'attitude thérapeutique à la progression.
OBJECTIFS	<ul style="list-style-type: none"> • Principal : Meilleure connaissance des caractéristiques cliniques, facteurs de risques, caractéristiques tumorales des patients porteurs de mutations et réarrangements rares oncogéniques de CBNPC
SCHEMA DE LA RECHERCHE	Etude observationnelle multicentrique
CRITERES D'INCLUSION	Patients atteints de CBNPC avec mutations activatrices rares de l'EGFR (autres que exon 19 et 21) ou coexistence de 2 ou plusieurs mutations ou réarrangement ALK ou réarrangement ROS 1 ou mutation PI3K ou mutation B-RAF o mutation HER2 ou autres mutations rares ou coexistence de plusieurs anomalies oncogéniques.
CRITERES DE NON INCLUSION	Patients atteints de carcinome à petites cellules Absence de mutations : EGFR (autres que exon 19 ou 21) ou ALK ou ROS1 ou PI3K ou BRAF ou HER2 ou autres anomalies oncogéniques rares ou coexistence de mutations Présence d'une mutation exclusive de KRAS
TRAITEMENTS/STRATEGIES/PROCEDURES DE LA RECHERCHE	Enregistrement sur un crf des données : Renseignements socio-demographiques Facteurs de risque Histologie Type de mutation de l'EGFR ou ALK ou HER 2 ou B-RAF ou PI3K ou ROS 1 ou autres technique de détection TNM Nombres de métastases au diagnostic et localisations Type de traitement en première ligne Traitement à la progression Survie Sans Progression Survie Globale

CRITERES DE JUGEMENT	<ul style="list-style-type: none"> ● Critère de jugement principal Analyse des caractéristiques de la population des patients porteurs de CBNPC avec mutations rares: données socio-démographiques, tumorales, facteurs de risques, Survie Sans Progression, Survie globale.
TAILLE D'ETUDE	100 à 200 patients attendus
NOMBRE PREVU DE CENTRES	70
BUDGET	Le budget estimé de cette étude est de 50 000 €
DUREE DE LA RECHERCHE	<i>Inclusion des patients à partir du 01.01.2012 à décembre 2014</i>
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	<p>L'analyse sera réalisée par l'Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistique de Limoges.</p> <p>Les données qualitatives seront décrites par leur fréquence, leur pourcentage et intervalle de confiance à 95%. Les données quantitatives seront décrites par leur moyenne et l'écart type ou médiane et intervalle interquartile.</p> <p>Le nombre de données manquantes sera présenté.</p> <p>- L'analyse de la survie globale et de la survie sans progression sera réalisée selon la méthode de Kaplan Meier. Le temps de base sera le délai entre la date de début du traitement de première ligne et la date de l'événement (progression, décès) pour SSP et SG.</p>
RETOMBEES ATTENDUES	Meilleure connaissance des caractéristiques cliniques, facteurs de risques, caractéristiques tumorales des patients porteurs de mutations et réarrangements rares oncogéniques de CBNPC
PUBLICATIONS	Abstract pour congrès (poster,...) deuxième semestre 2014 Article 2015
<p>Bibliographie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. INCA 2. TS. Mok, YL. Wu, S. Thongprasert, CH. Yang, and col. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. <i>N Engl J Med</i> 2009; 361: 947-957 3. C. Zhou, YL. Wu, G. Cheng, J. Feng, ad col. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with Advanced EGFR mutation-positive non small cell lung cancer (OPTIMAL, CNTONG-0802) : multicentre, open- label, randomised, phase 3 study. <i>Lancet Oncol</i> 2011; 12: 735-742. 4. Rosell R, Carcereny E, Gervais R and col. 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. <i>Lancet Oncol</i> 2012 march Vol. 13 No. 3 pp 239-246 5. Cadranet J and col :prise en charge thérapeutique des cancers bronchiques non petites cellules métastatiques mutés pour l'EGFR <i>Rev Mal Respir.</i> 2012 , 4,583-598 6. Alice T. Shaw and Jeffrey A. Engelman ALK in Lung Cancer: Past, Present, and Future <i>J Clin Oncol</i> 31:1105-1111 2013 7. Moro-sibilot D, Mcleer A , Toffart A C et lantuejoul S Translocation eML4-ALK : techniques de detection, variantes , implications thérapeutiques <i>Rev Mal Respir.</i> 2012 , 4,599-603 	

8. Shaw *et al.* phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced alk-positive non-small cell lung cancer (nslc) (profile 1007) *annals of oncology* volume 23 supplement 9 abstract lba 1-pr
9. Bergethon K and col ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol.* 2012 Mar 10;30(8):863-70
10. Ous I :clinical activity of crizotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (nslc) harboring ros1 gene rearrangement. *annals of oncology* volume 23 supplement 9,abstract 1191pd
11. Mazières J and col : les mutations de HER 2 dans les cancers bronchiques : caractéristiques et perspectives thérapeutiques *Rev Mal Respir.* 2012 , 4 ; 657-660
12. Geoffrey R. Oxnard, Adam Binder, and Pasi A. Ja'anne New Targetable Oncogenes in Non-Small-Cell Lung Cancer *J Clin Oncol* 31:1097-1104. 2013
13. Mazières J et al. Lung cancer that harbors a HER2 mutation: epidemiological characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol* 2013 Apr 22
14. Molinier O: traitement du cancer broncho-pulmonaire sans mutation EGFR ni remanient ALK-EML4: vers de nouvelles cibles et de nouvelles therapies? *Rev Mal Respir.* 2012 , 4 ; 629-638
- 15.