Caractéristiques des cancers bronchiques non à petites cellules EGFR positifs avec mutation de résistance L718Q ou G724S sous Osimertinib. EXPLORE L718Q GFPC

Mateo Sanchis-Borja 1, Radj Gervais 2, Florian Guisier 3, Aurelie Swalduz 4, Hubert Curcio 2, Victor Basse 5,Christophe Maritaz 6,Christos Chouaid 1,Jean-Bernard Auliac 1,

1Service de pneumologie, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France ; 2Departement de Pneumologie, Centre François Baclesse, Caen, France ; 3Departement de Pneumologie, Normandie Univ, UNIROUEN, LITIS Lab QuantIF team EA4108, CHU Rouen et Inserm CIC-CRB 1404, Rouen, France ; 4Department d'oncologie medicale , Léon Bérard Cancer Center, Lyon, France ; 5CHU Morvan, Brest, France ; 6Unité Médicale Oncologie, Boehringer-Ingelheim France

Introduction

- L'osimertinib est le traitement de référence en première ligne des CBNPC arborant une mutation activatrice commune de l'EGFR. Les mutations EGFR L718Q et G724S ont été identifiées comme un mécanisme de résistance au traitement à l'osimertinib, administré en 1ère ligne ou plus.
- L'incidence de ces mutations très rares est inconnue.
- L'objectif de cette étude rétrospective est de décrire les caractéristiques cliniques et tumorales de patients atteints de CBNPC muté EGFR traités par OSIMERTINIB (toutes lignes confondues) avec apparition d'une

Méthode

Etude multicentrique rétrospective. Les patients inclus étaient des CBPNPC avec mutation EGFR traités par OSIMERTINIB avec mise en évidence d'une mutation de résistance L718Q ou G724S. Il a été recueilli les caractéristiques cliniques et tumorales, les mutations de l'EGFR, les lignes de traitements.

Références

A. Leonetti, S. Sharma, R. Minari, et al., Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. Br J Cancer. 121 (2019) 725-37, https://and phenotype characterization.Lung Cancer. 2019 Nov;137:48-51doi.org/10.1038/s41416-019-0573-8.

B. R. Minari, A. Leonetti, L. Gnetti, et al., Afatinib therapy in case of EGFR G724S emergence as resistance mechanism to osimertinib. Anticancer Drugs. 32 (2021) 758-62, https://doi.org/10.1097/cad.0000000000001064.

C. X. Yang, C. Huang, R. Chen, et al., Resolving resistance to osimertinib therapy with afatinib in an NSCLC patient with EGFR L718Q mutation. Clin Lung Cancer. 21 (2020) e258-e60, https://doi.org/10.1016/j.cllc.2019.12.002.

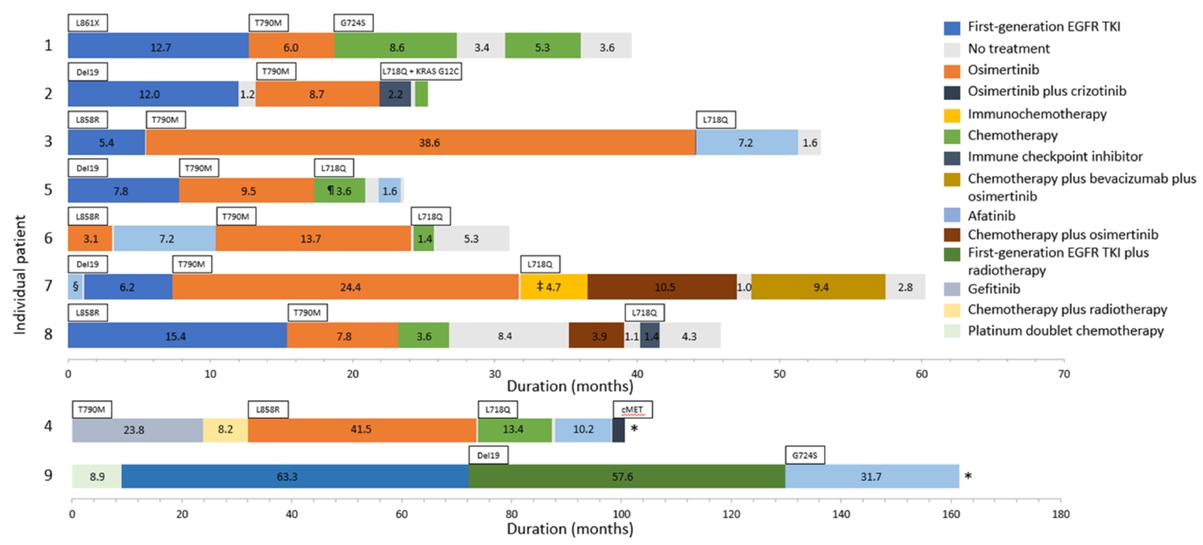
Résultats

Tableau descriptif des caractéristiques des patients inclus dans l'étude :

			Au diagnostic						
Patient (H/F)	Tabac (PA)	Groupe Ethnique	Age	Stade	PS	Alteration somatic de l'EGFR au diagnostic	Nombre de lignes de traitement	Altération rare de l'EGFR	Moment d'apparition de l'atération rare
1(H)	Oui (5)	Caucasien	77	Stade II	ND	exon 21 L861	5	G724S	Après L3
2(H)	Oui (ND)	Caucasien	67	Stade II	1	Exon 19 Del	4	L718Q	Après L2
3(H)	Non	Caucasien	61	Stade III	0	Exon 21 L858R	5	L718Q	Après L3
4(F)	Non	Asiatique	58	Stade IV	0	Exon 21 L858R + T790H	6	L718Q	Après L3
5(H)	Oui (1)	Caucasien	65	Stade IV	1	Exon 19[a]	5	L718Q	Après L2
6(F)	Non	Asiatique	60	Stade IV	0	Exon 21 L858R	4	L718Q	Après L3
7(F)	Non	Asiatique	50	Stade IV	0	Exon 19 Del	6	L718Q	Après L3
8(H)	Oui (ND)	Caucasien	68	Stade IV	0	Exon 21 L858R	5	L718Q	Après L4
9(F)	Oui	Caucasien	44	Stade IV	1	Exon 19 Del	4	G724S	Après L3

H/F: homme/femme; PA : paquet-année; ND: non disponible; PS : Performans Status ,EGFR: Epithelial growth factor;
[a] variant complexe de l'exon 19 (c.2240_2257de18 ; p.Leu747_Pro753delinsSer);

Séquence de traitement depuis le début des TKI de l'EGFR et émergence de mutations EGFR chez chaque patient.



¶ carboplatin, pemetrexed and bevacizumab; § discontinued due to toxicity; ‡ carboplatin, paclitaxel, bevacizumab and atezolizumab; * patient is still alive; EGFR TKI = epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors

Conclusion

- Les mutations EGFR de type L718Q et G724S sont très rares et un des mécanismes de résistance à l'osimertinib.
- L'afatinib en présence de ces mutations pourrait avoir un intérêt thérapeutique.

- Entre février 2016 et janvier 2021, 9 pts ont été inclus dans 5 centres du GFPC.
- L'âge moyen au diagnostic était de 64,1 ans (médiane à 64,5 ans (54-77 ans), 6 pts caucasiens, 3 d'origine asiatique, 4 non-fumeurs, 5 anciens fumeurs.
- Au diagnostic, les pts étaient stade IV n=6, stade III n=1, stade II n=2 avec un performance status 0-1.
- Les mutations activatrices de l'EGFR étaient : Exon 21 L858R n = 4 (dont 1 co-mutation de novo T790M), exon 21 L861Q n = 1, Del exon 19 n = 4.
- Tous les pts ont reçu un traitement avec plusieurs ITK de l'EGFR (le premier ITK de l'EGFR utilisé était un ITK de première ou deuxième génération n=8/9 fois). Pour 6 patients sur 9, l'apparition d'une mutation T790M a été traitée par l'osimertinib.
- La découverte d'une mutation de résistance L718Q (n=7) ou G724 S (n=2) a été bien précédée dans 7 cas sur 9 par l'utilisation de l'osimertinib. 4 pts ont été traités par afatinib après découverte d'une mutation rare de résistance à l'EGFR avec des durées de traitement intéressantes chez n=3/4.

Options de traitement/résultats après l'émergence des muations L718Q ou G724S

Patient	Premier traitement, Meilleure réponse, Durée sous traitement, mois	Deuxième traitement, Meilleure réponse, Durée sous traitement, mois	Troisième traitement Meilleure réponse, Durée sous traitement, mois
1	Carboplatine/pemetrexed RÉPONSE PARTIELLE **8.6**	Paclitaxel STABILITÉ **5.3**	-
2	Nivolumab STABILITÉ **2.2**	Gemcitabine PROGRESSION **0.9**	-
3	Afatinib STABILITÉ **7.2**	-	-
4	Carboplatine/pemetrexed RÉPONSE PARTIELLE **13.4**	Afatinib RÉPONSE PARTIELLE **10.2**	Osimertinib + crizotinib **ND*** **ND***
5	Carboplatine/pemetrexed + bevacizumab RÉPONSE PARTIELLE **3.6**	Afatinib PROGRESSION **1.6**	-
6	Carboplatine/pemetrexed PROGRESSION **1.4**	-	-
7	Carboplatine/paclitaxel + bevacizumab + atezolizumab RÉPONSE PARTIELLE **4.3**	Chimiothérapie + osimertinib RÉPONSE PARTIELLE **10.5**	Paclitaxel + bevacizumab + osimertinib ND **9.4**
8	Nivolumab PROGRESSION **1.4**	-	-
9	Afatinib RÉPONSE PARTIELLE **31.7**	-	-

ND : non disponible ; * patient toujours vivant et sous traitement

Déclaration des liens d'intérêts : Aucun