

## Biothérapies ciblées des Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules

J. Cadranel, Service de Pneumologie, Hôpital Tenon, Paris.

Jusqu'à récemment, les stratégies thérapeutiques développées dans le cancer bronchique visaient exclusivement, à détruire les cellules tumorales par des agents cytotoxiques, chimiques ou physiques. La cible étant le noyau de la cellule et les acides nucléiques.

De nombreux progrès ont été faits ces dernières années, en matière de prise en charge thérapeutique, néanmoins ces traitements dits « classique » ont des limites, en terme d'efficacité, et surtout en terme de toxicité pour les tissus sains.

La meilleure connaissance, actuelle, de la cellule cancéreuse, des gènes impliqués dans la transformation maligne et des interactions de la cellule tumorale avec l'environnement a permis le développement de molécules capables d'atteindre ces nouvelles cibles.

Ces perspectives sont très intéressantes, néanmoins, ces molécules ne vont pas « cibler » la cellule tumorale mais *une voie de signalisation*. L'efficacité va donc dépendre de l'importance pour la cellule tumorale de cette voie. Les tissus sains peuvent aussi être la cible de ces thérapeutiques, comme la peau et le tube digestif avec les inhibiteurs des récepteurs de l'EGF. L'index thérapeutique va donc dépendre du rapport d'activation de la voie de signalisation entre la tumeur et les tissus sains.

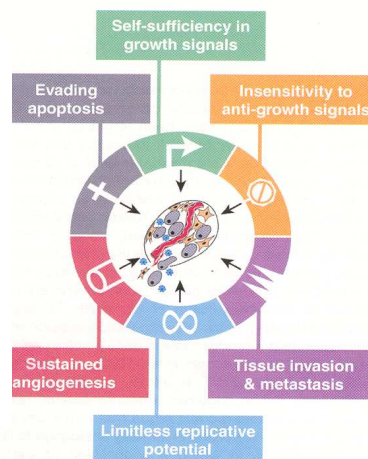
La cellule tumorale est caractérisée par une perte de contrôle de l'équilibre cellulaire entraînant une augmentation de la réplication, une résistance à l'apoptose, une résistance à la sénescence. Les modifications de l'environnement, la perte des contacts cellulaires sont responsables d'une augmentation de la mobilité des cellules.

Différentes voies de régulation au niveau de la cellule tumorales peuvent être exploitées, afin d'enrayer la prolifération ou de rétablir ou augmenter l'apoptose, on pourra également envisager un action au niveau de l'environnement tumoral, au niveau du tissu conjonctif et de la matrice extra-cellulaire, en inhibant la néoangiogénèse, en rétablissant une réponse immune et anti-inflammatoire adaptée.

## Cibles potentielles des biothérapies

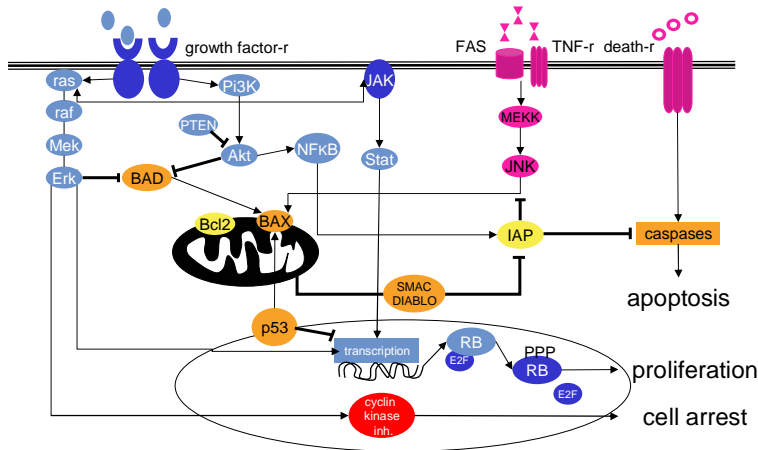
### Caractéristiques du tissu tumoral...

- Perte de contrôle de l'homéostasie cellulaire
  - augmentation du pouvoir réplcatif
  - résistance à l'apoptose
  - résistance à la sénescence (re-expression des télomérases)
- Perte des contacts cellulaires et augmentation de la motilité
- Perversion du microenvironnement tumoral



## Cibles potentielles des biothérapies

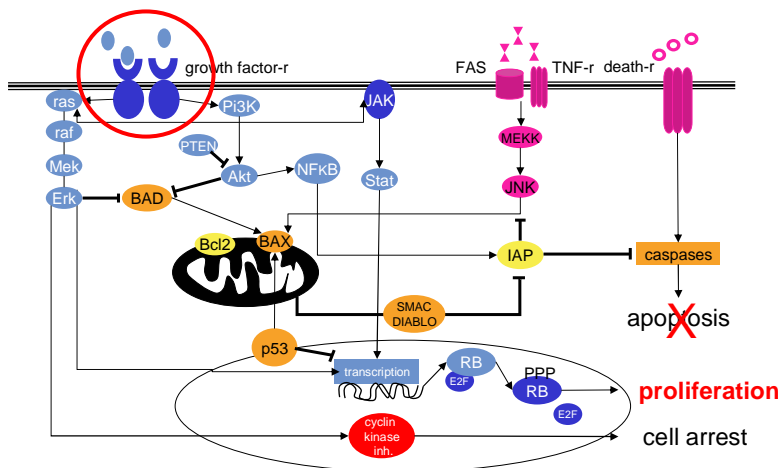
### Régulation extrinsèque du cycle cellulaire...



See HT, *Int J Gynecol Cancer* 2003,13:701

## Cibles potentielles des biothérapies

### Augmentation du pouvoir réplcatif...



See HT, *Int J Gynecol Cancer* 2003,13:701

Différents outils sont maintenant à notre disposition, comme les anticorps humanisés qui vont pouvoir agir au niveau des récepteurs, les petites molécules qui vont aller bloquer les systèmes d'activation intracellulaire. Une autre option est la modification du génome cellulaire, en ajoutant par exemple un facteur perdu par la cellule, c'est le cas par exemple de P53, soit au contraire en bloquant la formation d'un facteur oncogène en utilisant des oligonucléotides antisens qui vont bloquer la traduction de l'ARN en protéine oncogénique.

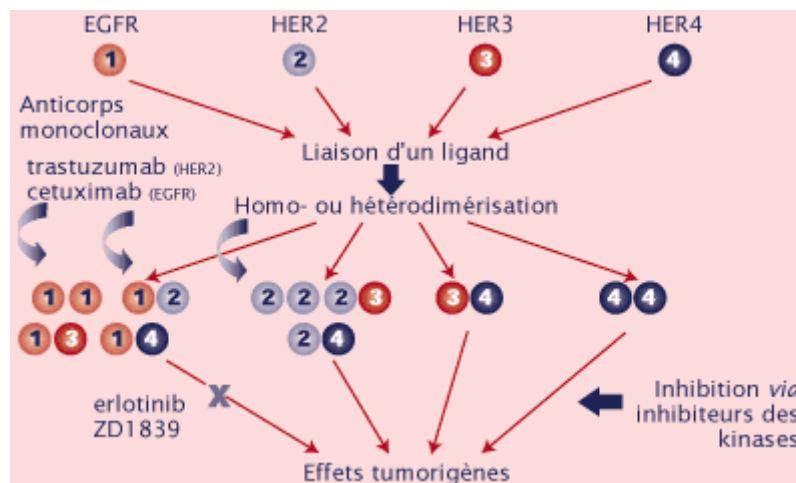
Plusieurs cibles ont fait l'objet d'études qui n'ont pas été couronnées de succès, c'est le cas notamment de P53 qui nécessite, pour être efficace d'être injectée au sein de la tumeur, il est donc illusoire dans l'état actuel des connaissances d'envisager un traitement avec cette cible. Ras a également été ciblé, avec des essais de phase III, qui n'ont pas été concluants. Her-2 est très impliqué dans le cancer du sein, par contre les essais dans le cancer bronchique ont été négatifs. Il en est de même pour les inhibiteurs des métalloprotéases qui se sont révélés inefficaces et toxiques.

### **Biothérapies ciblant la famille ErbB/HER**

La famille des récepteurs de l'EGF, encore appelée erbB, se compose de l'EGFR (également dénommé ErbB-1 ou HER 1, *human epidermal growth factor receptor* de type 1), de ErbB-2 (ou HER-2/neu), de ErbB-3 et de ErbB-4.

L'EGFR est un récepteur situé à la surface des cellules épithéliales tumorales, sous forme de monomère, la fixation d'un ligand entraîne une dimérisation qui est alors responsable de la phosphorylation de résidus tyrosine et ainsi de l'activation de différentes voies intracellulaires qui vont aboutir à la survie de la cellule et à la prolifération cellulaire.

Deux grands types d'outils ont été développés, d'une part des anticorps monoclonaux comme le cetuximab (Erbix®) qui est un anticorps anti-EGF-r et le trastuzumab (Herceptin®), anticorps anti-Her-2, ayant l'AMM dans le cancer du sein ; et d'autre part des inhibiteurs spécifiques de tyrosine kinase de l'EGFR, avec le gefitinib (Iressa®) et l'erlotinib (Tarceva®) ayant l'AMM dans le cancer bronchique.



Plusieurs essais de phase II ont été effectués, 2 avec le géfitinib (IDEAL 1 et IDEAL 2), une avec erlotinib, ayant porté sur plus de 400 patients en 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> ou plus, avec des taux de réponse objective très intéressants, des taux de contrôle de la maladie de l'ordre de 50% et un taux de survie à 1 an de 35-40%. D'autre part environ 50% des patients ont noté une amélioration de leurs symptômes, qu'ils soient ou non répondeurs, dans un délai médian de 2 semaines [1-3].

Les principaux effets secondaires sont des diarrhées et des manifestations cutanées à type de sécheresse de la peau, des rashes voire des éruptions de type acnéiforme.

Des pneumopathies dues à ces traitements ont été rapportées, leur fréquence est estimée à 0,4% avec une mortalité de 6/1000, elles peuvent survenir avec le gefitinib et l'erlotinib.

Toute pneumopathie survenant sous TKI de l'EGFR doit conduire à l'arrêt temporaire du traitement et à la réalisation d'un bilan afin de documenter une autre cause.

Des facteurs prédictifs de réponse ont rapidement été mis en évidence : le sexe féminin, le type histologique adénocarcinome, avec notamment une composante bronchioloalvéolaire, le type asiatique et enfin le caractère non fumeur. Il n'existe, à ce jour, pas de corrélation claire entre la réponse et l'expression de l'EGFR à la surface de la cellule tumorale [1, 2, 4, 5].

Des études ont mis en évidence des mutations au sein des récepteurs à l'EGF ayant pour effet de modifier la phosphorylation des tyrosines kinase et d'augmenter l'affinité des molécules inhibitrices. Ces mutations sont essentiellement observées chez les patients répondeurs : dans 66% des cas d'adénocarcinomes ayant répondu au géfitinib, dans 78% des cas avec composante bronchioloalvéolaire. Aucune mutation n'a été retrouvée chez un patient porteur de carcinome épidermoïde répondeur. Il faut noter également l'absence de mutations chez les patients en stabilisation et de rares cas chez des patients ayant progressé sous traitement [6-10].

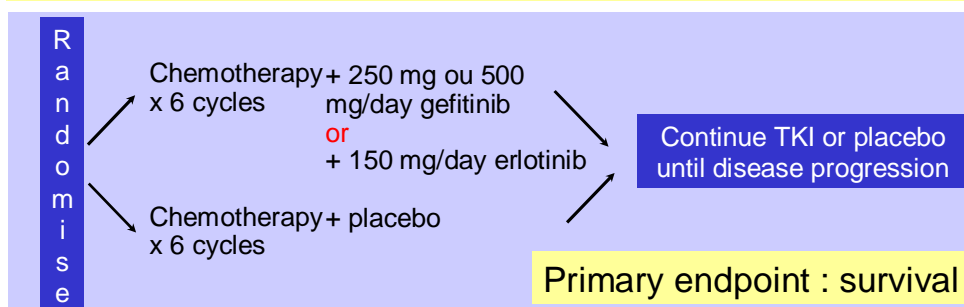
Dans l'étude de Marchetti, européenne, la fréquence des mutations était de 6% dans les adénocarcinomes, de 26% dans les cas d'adénocarcinomes avec composante bronchioloalvéolaire, aucune mutation n'était retrouvée dans les carcinomes épidermoïdes et autres CBNPC. Il est intéressant de noter que la fréquence des mutations est nettement plus importante lorsqu'il s'agit de populations asiatiques : 21% dans l'étude de Paez ayant porté sur une population avec environ 50% d'asiatiques et de 52% dans celle de Huang avec une population exclusivement asiatique [7, 8, 11].

Quatre études de phase III, randomisées, ayant porté sur un grand nombre de patients (>4000), ayant étudié en première ligne une chimiothérapie à base de platine versus cette même chimiothérapie associée à une TKI de l'EGF-r (erlotinib ou géfitinib), ont été très décevantes, ne montrant aucune différence en terme de survie [12-15].

## Etudes de phase III randomisées CT ± TKI de l'EGF-r, en première ligne

INTACT 1 (n=1093)/TALENT (n=1172) : gemcitabine and cisplatin

INTACT 2 (n=1037)/TRIBUTE (n=1059) : paclitaxel and carboplatin



Giaccone G, *J Clin Oncol* 2004, 22:777; Herbst R, *J Clin Oncol* 2004, 22:785; Gatzemeier U, *Pro Am Soc Clin Onc* 2004, 22:7012; Herbst R, *Pro Am Soc Clin Onc* 2004, 22:7011

Les résultats de deux grandes études de phase III, randomisées, BR-21 (N=731) et ISEL (N=1692), ont été rapporté en 2005 [16, 17]. Ces études ont comparé l'administration en 2<sup>ème</sup>

ou 3<sup>ème</sup> ligne de traitement, une monothérapie par géfitinib (ISEL) ou erlotinib (BR-21) à un placebo. Les critères d'inclusion étaient les mêmes.

Les populations ne différaient pas de façon significative, il y avait environ 30% de patients de PS 2 ou 3, il faut noter par contre un pourcentage de patients réfractaires à une première ligne de chimiothérapie et de patients progresseurs plus important dans l'étude ISEL.

L'analyse des résultats montre des taux de RO de l'ordre de 8-9%, des taux de stabilisation de l'ordre de 40%. La médiane de survie est de 6,7 mois contre 4,7 mois dans l'étude BR-21, et de 5,6 mois contre 5,1 mois dans l'étude ISEL. La survie à 1 an est de 31% contre 21% dans l'étude BR-21 avec une différence qui est significative, avec une réduction de la mortalité de l'ordre de 30% (p=0,001), alors qu'il n'y a pas de différence significative en terme de survie à 1 an dans l'étude ISEL.

L'analyse des facteurs prédictifs de survie sont, dans l'étude ISEL, le PS 0-1, le type histologique adénocarcinome, le caractère non fumeur, une réponse à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. D'autre part, les patients qui expriment l'EGFR, bénéficient clairement du traitement par Tarceva®. Les facteurs prédictifs de réponse ne diffèrent pas de ce qui était déjà connu, à savoir : les femmes, les non fumeurs et le type histologique adénocarcinome [17].

Ces résultats ont permis d'obtenir l'AMM pour le Tarceva® (erlotinib), dans plusieurs pays européens en septembre 2005 puis plus récemment en France.

#### **AMM européenne du Tarceva® le 21/09/2005**

***“Tarceva est indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Lors de la prescription de Tarceva®, les facteurs associés à une survie prolongée doivent être pris en considération. Aucun bénéfice en survie ou autres effets cliniquement significatifs du traitement n'ont été démontrés chez les patients dont l'expression EGF-r de la tumeur était négative”***

Plusieurs explications ont été avancées pour expliquer cette différence de résultats, d'une part une moins bonne sélection des patients (plus de patients progresseurs), la nécessité d'une population « enrichie » (femme, adénocarcinome, non fumeurs), rôle de la dose-équivalence entre erlotinib et gefitinib (1 cp de Tarceva®= 2 cp d'Iressa®). Lorsque l'on analyse, dans l'étude ISEL, la sous population des patients non fumeurs, d'une part, et des patients asiatiques, d'autre part, il existe, cette fois, une différence significative en terme de survie.

#### **Biothérapie ciblant l'angiogénèse**

Les avantages attendus sont l'absence de résistance acquise (génom stable, divisions rares), une synergie avec les cytotoxiques classiques, une toxicité limitée, une action préventive de la rechute loco-régionale et métastatique, le maintien en quiescence des micro-métastases.

De nombreuses études, de phase II et III, ont testé des molécules inhibitrices de l'angiogénèse : les inhibiteurs des MMP (metalloprotéases) dont les résultats ont été, jusqu'à présent, décevants, des inhibiteurs physiologiques comme l'endostatin et la squalamin, dont les résultats en phase II paraissent intéressants avec une bonne tolérance, de nombreux inhibiteur de la tyrosine kinase de VEGF actuellement en phase II.

Le principal inhibiteur de l'angiogénèse développé actuellement est un anticorps anti-VEGF (bevacizumab ou Avastin®). Ce médicament a, depuis peu, obtenu l'AMM dans le cancer colique.

Une étude de phase II, parue en 2004, a comparé une chimiothérapie standard à base de platine à cette même chimiothérapie associée au bevacizumab, chez des patients porteurs de CBNPC de stade IIIB-IV. Les résultats en terme de survie étaient intéressants avec surtout un temps jusqu'à progression multiplié par 2 [18]. En terme de toxicité, on note un excès de leuco neutropénie, et surtout des effets secondaires vasculaires avec des hémoptysies graves, notamment chez des patients porteurs de carcinome épidermoïde, probablement en partie du au caractère proximal et endobronchique de ce type de tumeur.

Une grande phase III, randomisée, a alors été effectuée, en excluant les carcinomes épidermoïdes, les patients présentant des hémoptysies, une pathologie thromboembolique ou des ATCD d'hémorragie. Cette étude a comparé, une chimiothérapie associant carboplatine-taxol au même schéma associé au bevacizumab. Les résultats sont en faveur du groupe chimiothérapie-avastin®, avec des taux de réponse multipliés par 3 et surtout une survie sans progression de 6,5 mois contre 4,5 mois ( $p=0,0001$ ) et un taux de survie à 1 an de 12 mois contre 10 mois ( $p=0,007$ ) [19]. En terme de toxicité, comme dans les phases II, on note un taux de leuco neutropénie plus important, et surtout un nombre d'accident hémorragique très important (19%), avec 8% d'hémoptysie. Ces accidents hémorragiques ont été responsables de 7 décès. Enfin des poussées hypertensives ont été notées (25%) parfois sévères.

## Conclusion

Les biothérapies ciblées, sont donc un progrès majeur dans la prise en charge thérapeutique des CBNPC, avec d'une part les inhibiteurs des tyrosines kinase de l'EGFR et d'autre part les inhibiteurs de VEGF. Ces molécules présentent des mécanismes d'action différents et des profils de toxicité acceptable permettant d'envisager la possibilité de traitements combinés. A l'avenir, il sera nécessaire d'avoir une connaissance précise des facteurs épidémiologiques, cliniques, histologiques mais aussi biologiques afin de déterminer le traitement optimal pour chaque individu...

1. Fukuoka, M., et al., *Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]*. J Clin Oncol, 2003. **21**(12): p. 2237-46.
2. Kris, M.G., et al., *Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial*. Jama, 2003. **290**(16): p. 2149-58.
3. Perez-Soler, R., *Phase II clinical trial data with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib (OSI-774) in non-small-cell lung cancer*. Clin Lung Cancer, 2004. **6 Suppl 1**: p. S20-3.
4. Miller, V.A., et al., *Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2004. **22**(6): p. 1103-9.
5. Perez-Soler, R., et al., *Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non--small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2004. **22**(16): p. 3238-47.
6. Han, S.W., et al., *Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib*. J Clin Oncol, 2005. **23**(11): p. 2493-501.

7. Huang, S.F., et al., *High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(24): p. 8195-203.
8. Paez, J.G., et al., *EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy*. Science, 2004. **304**(5676): p. 1497-500.
9. Pao, W., et al., *EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(36): p. 13306-11.
10. Lynch, T.J., et al., *Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib*. N Engl J Med, 2004. **350**(21): p. 2129-39.
11. Marchetti, A., et al., *EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment*. J Clin Oncol, 2005. **23**(4): p. 857-65.
12. Herbst, R.S. 2004: Pro Am Soc Clin Onc.
13. Gatzemeier, U. 2004: Pro Am Soc Clin Onc.
14. Giaccone, G., et al., *Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1*. J Clin Oncol, 2004. **22**(5): p. 777-84.
15. Herbst, R.S., et al., *Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2*. J Clin Oncol, 2004. **22**(5): p. 785-94.
16. Thatcher, N., et al., *Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer)*. Lancet, 2005. **366**(9496): p. 1527-37.
17. Shepherd, F.A., et al., *Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 2005. **353**(2): p. 123-32.
18. Johnson, D.H., et al., *Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol, 2004. **22**(11): p. 2184-91.
19. Sandler, A. in ASCO. 2005.