

LES BIOTHERAPIES DANS LES CANCERS DIGESTIFS : QUELLE PLACE DANS LES STRATEGIES ?

Thomas Aparicio

Service d'Hépatogastroentérologie
Hôpital Bichat
46 rue Henri Huchard 75018 Paris
thomas.aparicio@bch.aphp.fr

Avec l'augmentation du nombre de molécules disponibles, la stratégie thérapeutique dans les cancers digestifs devient plus complexe. Après les progrès successifs dus aux nouvelles drogues de chimiothérapie (oxaliplatine, irinotécan, taxane ...) dans le traitement des cancers digestifs ; l'apparition récente de traitements ciblés contre la néoangiogenèse ou contre le récepteur de l'EGF élargit encore l'offre de soin.

Quelles molécules sont disponibles ?

Les thérapies dites ciblées sont des traitements dirigés contre des récepteurs de facteurs de croissance ou leur voie de signalisation. A la différence des drogues cytotoxiques de chimiothérapie qui exerce leur action sur toutes les cellules en cycle, tumorales ou non, les traitements ciblés vont agir sélectivement sur certains types cellulaires. Il existe deux grandes classes thérapeutiques, d'une part les anticorps monoclonaux dirigés contre les récepteurs membranaires ou les facteurs de croissance circulants, nécessitant une administration par voie veineuse et d'autre part les petites molécules bloquant les voies de signalisation intracellulaire des récepteurs aux facteurs de croissance administrés *per os*. Les principaux traitements actuellement développés sont des inhibiteurs de la voie de signalisation de l'«Epidermal Growth factor» (EGF) impliquée dans la prolifération des cellules tumorales et du «vascular endothelial growth factor» (VEGF) puissant inducteur de la néoangiogenèse indispensable à la croissance tumorale. Voici les principales molécules autorisées ou possédant un développement en cours dans les cancers digestifs.

Inhibiteurs de la voie de l'EGFR

L'EGFR est un récepteur membranaire de type tyrosine kinase exprimé par les cellules tumorales. Ses ligands naturels sont l'EGF et le TGF β . Son activation stimule des voies de

signalisation intracellulaire induisant la prolifération cellulaire (ras/raf et MAP kinases) et la survie cellulaire (PI3kinase, Akt).

- Le cetuximab (ERBITUX[®]) : anticorps monoclonal chimérique de type IgG1 dirigé contre l'EGFR qui bloque la phosphorylation du récepteur. Autorisé dans le traitement des cancers du côlon.
- Le panitumumab (VECTIBIX[®]) : anticorps monoclonal humanisé de type IgG2 dirigé contre l'EGFR. Autorisé prochainement dans le traitement des cancers du côlon.
- L'erlotinib (TARCEVA[®]) : petite molécule inhibant l'activité tyrosine kinase du domaine intracellulaire de l'EGFR. Autorisé aux USA dans le traitement des cancers du pancréas. Essai en cours dans le cancer du côlon.
- Le gefitinib (IRESSA[®]) : petite molécule inhibant l'activité tyrosine kinase du domaine intracellulaire de l'EGFR. En essai dans le carcinome hépatocellulaire.

Inhibiteurs du VEGF et de ses récepteurs

Le VEGF est un facteur de croissance pour les cellules endothéliales secrété par les cellules tumorales. Le VEGF se lie à des récepteurs spécifiques de type tyrosine kinase et déclenche la prolifération et la migration des cellules endothéliales. Le VEGF induit également la production de protéases permettant un remodelage de la matrice extracellulaire favorisant la néoangiogenèse.

- Le bevacizumab (AVASTIN[®]) : anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le « Vascular Endothelial Growth Factor» (VEGF). Autorisé dans le cancer du côlon.
- Le PTK-ZK : petite molécule inhibant les récepteurs du VEGF. Essais dans les cancers du côlon ne révélant pas de gain de survie significatif.

Autres inhibiteurs

D'autres petites molécules sont utilisées ou en cours de développement. Elles inhibent soit d'autres récepteurs de type tyrosine kinase soit des éléments de signalisation intracellulaire en aval des récepteurs.

- L'imatinib (GLIVEC[®]) : petite molécule inhibant l'activité tyrosine kinase des récepteurs c-kit et PDGFR? ?Autorisé dans le traitement des GIST.
- Le sunitinib (SUTENT[®]) : petite molécule inhibant les tyrosines kinases de plusieurs récepteurs (PDGFR, VEGFR, c-kit et Flt3). Autorisation prochaine dans les GIST. En essai dans le CHC.

- Le sorafenib (NEXAVAR[®]) : petite molécule inhibant les tyrosines kinases des récepteurs PDGFR[?] , VEGFR1 et 2, c-kit et Flt3 et les sérine-thréonines kinases raf. En essai dans le CHC.

Quelles indications validées ?

Dans le cancer du côlon métastatique en première ligne thérapeutique l'association bevacizumab, irinotecan, 5FU, acide folinique a démontré sa supériorité sur la même chimiothérapie sans bevacizumab en prolongeant significativement la survie globale (20 mois vs 15 mois) sans augmenter notablement les effets indésirables, en dehors de la survenue d'une hypertension artérielle (1). Les résultats d'une phase II randomisée montrent que le bénéfice du bevacizumab est maintenu avec une chimiothérapie ne comportant que du LV5FU2 (2) L'indication autorisée du bevacizumab est le traitement des cancers du côlon métastatique en 1^{ère} ligne thérapeutique en association à une chimiothérapie par 5FU-acide folinique +/-irinotécan. Des résultats présentés à l'ASCO 2006 révèlent que l'association de bevacizumab avec une chimiothérapie de 1^{ère} ligne de type FOLFOX ou XELOX est plus efficace que la chimiothérapie seule (3). La prescription d'une association bevacizumab en association au FOLFOX est une alternative thérapeutique retenue en 1^{ère} ligne dans le thésaurus national 2006. De plus, en cas de progression sous irinotecan non associé au bevacizumab en 1^{ère} ligne thérapeutique l'association bevacizumab-FOLFOX est retenue en 2^{ème} ligne thérapeutique (4). Il faut noter cependant que le bevacizumab présente des difficultés d'utilisation particulières pour les cancers digestifs. Les risques de perforation tumoral, d'hémorragie et le retard de cicatrisation contre-indiquant une chirurgie 6 semaines après la dernière perfusion doivent être soigneusement pesés avant prescription lorsque la tumeur digestive est en place ce qui relance le débat sur la place du traitement chirurgical de la tumeur primitive dans la stratégie thérapeutique. D'autre part, chez les patients âgés la tolérance du bevacizumab n'est pas bien établie et il semble que la fréquence des accidents thromboemboliques soient plus fréquent après 65 ans.

Toujours dans le cancer du côlon métastatique, l'association de cetuximab à l'irinotecan chez des patients prétraités par irinotecan et progressant sous ce traitement a démontré son efficacité (5). L'effet secondaire le plus notable est un rash cutané survenant chez la majorité des patients. Le taux de réponse tumorale et la survie sont corrélés à l'intensité de la toxicité cutanée. L'indication du cetuximab est le traitement des cancers colorectaux métastatiques ayant échappés à l'irinotécan. Plusieurs études de phase II testant l'association cetuximab et FOLFOX en première ligne thérapeutique ou après échappement au décours d'une première

ligne de chimiothérapie ont mis en évidence des taux de réponse élevé suggérant une synergie de ces drogues. Les résultats des études de phase III en cours justifieront peut être une utilisation du cetuximab dès la 1^{ère} ligne thérapeutique.

Un autre anticorps monoclonal, le panitumumab, entièrement humain celui-ci, est en cours de développement dans le traitement du cancer colorectal métastatique et devrait prochainement obtenir l'AMM. Cet anticorps présente l'avantage théorique de provoquer moins de réactions d'hypersensibilité que le cetuximab et d'avoir un schéma d'administration validé toutes les 2 semaines.

Dans les autres cancers digestifs, hormis les GIST, il n'y a pas d'indication autorisée des thérapies ciblées. Des essais sont en cours avec différentes molécules dans le CHC et vont prochainement voir le jour dans les cancers de l'œsophage et du pancréas.

Les indications validées sont régulièrement remises à jour dans le thésaurus national de cancérologie digestive consultable sur le site de la SNFGE.

Quelles stratégies ?

A ce jour, l'utilisation des thérapeutiques ciblées est étroitement encadrée par les AMM. Cependant, les grands essais de phase III actuellement publiés n'ont exploré qu'une partie des combinaisons possibles, d'autres sont en cours et feront probablement évoluer les recommandations. La multiplication des traitements possibles rend beaucoup plus complexe la prise en charge des patients atteints de cancers coliques. Le choix de l'ordre des protocoles de chimiothérapie, le risque d'utilisation des antiangiogénés lorsque les tumeurs primitives sont en place, les associations entre traitements ciblés et chimiothérapies, la poursuite ou non des traitements antiangiogénés à progression, la place de l'association des traitements ciblés sont autant de questions non résolues qui doivent faire l'objet d'études de stratégie. Il faut noter que le coût des nouveaux traitements est considérable et que le bénéfice apporté au patient doit être indéniable pour justifier de leur utilisation. Une individualisation des traitements pourrait permettre de rationaliser le choix des thérapeutiques. L'étude de la pharmacogénomique tumorale et de la pharmacogénétique individuelle commence à fournir des outils pour guider le traitement. Pour le cetuximab par exemple, l'intensité de marquage de l'EGFR en immunohistochimie n'est pas corrélée à la réponse tumorale ; en revanche l'absence de mutation Ras est associée à une meilleure réponse tumorale (6).

Nous ne sommes qu'au début de l'utilisation de ces nouveaux médicaments dont pour l'instant les indications reconnues ne concernent que les cancers du côlon métastatiques et les

GIST parmi les tumeurs digestives. En raison de l'expression fréquente de l'EGFR dans les cancers digestifs et de l'importance de la néoangiogenèse dans tous les cancers, il est probable que d'autres localisations bénéficieront de ces progrès. L'efficacité du cetuximab dans les cancers ORL en association avec la radiothérapie peut permettre d'espérer des bons résultats dans les cancers de l'œsophage. D'autre part, les thérapeutiques antiangiogéniques seront peut être particulièrement efficace dans les tumeurs hypervascularisée, CHC ou tumeurs endocrines. Enfin, ces traitements seront peut être également utile en traitement adjuvant de la chirurgie. A l'heure actuelle, plusieurs essais internationaux testent l'apport du bevacuzimab ou du cetuximab associé à une chimiothérapie en traitement adjuvant du cancer du côlon résectionné.

Quels essais en cours ?

- FFCD 0504 : FOLFIRI fort-bevacizumab si génotype UGT1A1 6/6 et 6/7.
- FFCD 0604 : FOLFIRI + G-CSF -bevacizumab si génotype UGT1A1 7/7.
- GERCOR DREAM : OPTIMOX3/FOLFOX7 + bevacizumab vs XELOX2 + bevacizumab +/- erlotinib (Tarceva[®]) pendant les pauses.
- FFCD-FRENCH 03-06 : (métas synchrones) FOLFIRI +/-bevacizumab vs chirurgie première suivie de FOLFIRI +/-bevacizumab.
- AVANT study (ROCHE - GERCOR) : FOLFOX4 (6 mois) vs FOLFOX4 (6 mois) + bevacizumab (12 mois) vs XELOX (6 mois) + bevacizumab (12 mois).
- PETACC 8 (FFCD, EORTC-GI, AIO,...) : FOLFOX 4 (6 mois) vs FOLFOX 4 + cetuximab (6 mois).

Reference List

1. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-2342.
2. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, Mass R, Perrou B, Nelson B, Novotny WF. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2005;23:3697-3705.

3. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Hainsworth JD, Hedrick EE, Childs BH. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE-Study. *J Clin Oncol* 2006;24:3510a.
4. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *J Clin Oncol* 2005;23:2a.
5. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345.
6. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, Cote JF, Tomasic G, Penna C, Ducreux M, Rougier P, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66:3992-3995.