



# Biothérapies et Cancer Colorectal : changement de CIBLE ou de PARADIGME ?

Pr François GOLDWASSER  
unité d'oncologie médicale  
groupe hospitalier COCHIN

# Cibles thérapeutiques

- TS et 5-FU
- ADN, mismatch repair, et oxaliplatine
- topoisomérase I et irinotécan
- rec EGF et anti-rec EGF
- VEGF et anti-VEGF

## Qu 'attendre des... anti-rec EGF ?...anti-VEGF ?

- Chaque arrivée d'un nouvel anti-tumoral de **MECANISME D 'ACTION ORIGINAL**
- induisant au moins 5% de taux de réponse en 2e ligne
- s'est traduite par un **GAIN en SURVIE** des patients
- 5-FU....irinotécan...oxaliplatine

# Qu'est-ce qu'une thérapeutique ciblée ?

- issue d'un screening/synthèse **ORIENTES**.
  - *Ex: Glivec, biothérapies*
- Cible **CLE DANS L'ONCOGENESE et/ou LA SURVIE**
  - *ex: Glivec, hormonothérapies*
- l'analyse du phénotype de la cible permet de **PREDIRE L'EFFET** thérapeutique
  - *ex: anti Her2Neu, anti-estrogènes*
- l'action est **sélective**: elle respecte les tissus sains

# Relation rec-EGF et effet anti-tumoral

## Patient Selection Is EGFR overexpression needed ?

### IMC-C225 in Colorectal

Saltz. ASCO 2001

EGFR level	Response Rate
1+	24%
2+	21%
3+	23%

### IMC-C225 in H&N

Baselga. ASCO 2002

EGFR level	Response Rate
1+	10%
2+	13%
3+	13%

# Les anti-rec EGF ne sont PAS des thérapeutiques CIBLEES

- Rec EGF est clé dans l'oncogénèse et la survie des cellules tumorales ? **NON**
- il existe une relation entre le blocage du rec EGF et l'effet anti-tumoral ? **NON**
- l'analyse de la cible permet de prédire l'effet thérapeutique ? **NON**
- le traitement respecte les tissus sains ? **NON**

# Les anti-rec EGF

- Avantages

- maniement facile
- faciles à associer à une chimiothérapie à pleines doses
- alternative à l'escalade de dose d'irinotécan

- Limites

- absence de test prédictif d'efficacité

# Angiogenèse : phénomène régulé

## • Promoteurs

- VEGF
- aFGF
- bFGF
- TGF- $\alpha$ ,  $\beta$
- EGF
- TNF- $\alpha$
- Angiogénine
- IL-8
- Ang-1, 2

## • Inhibiteurs

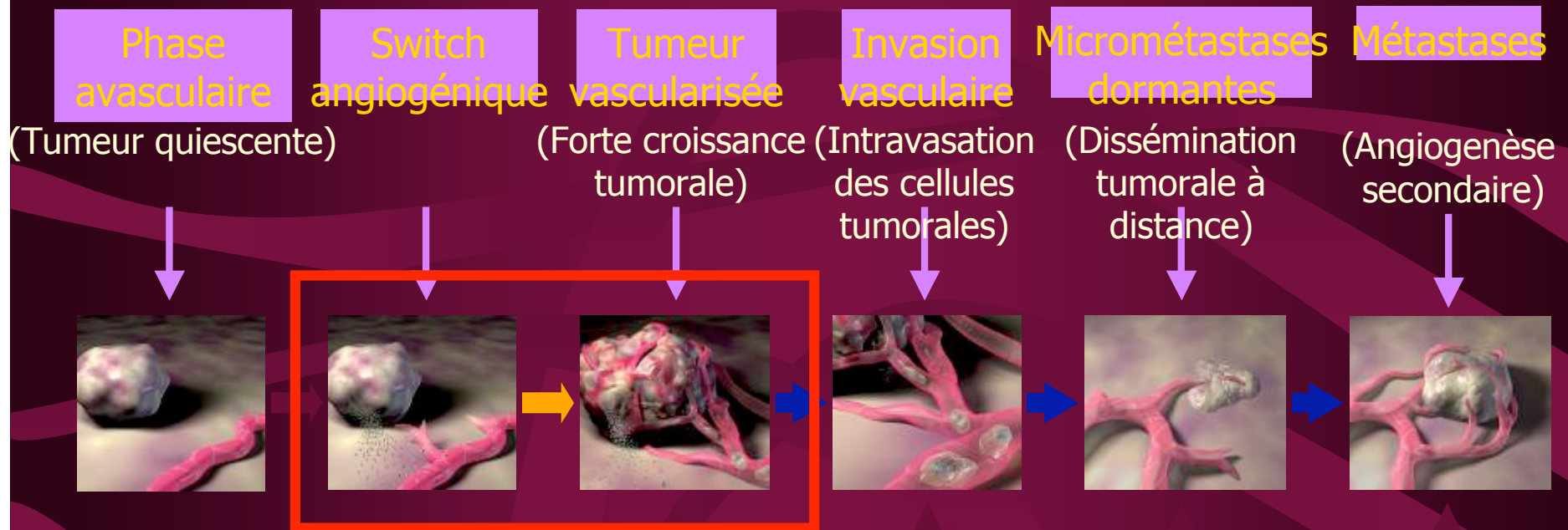
- Thrombospondine (TSP)
- Angiostatine
- Endostatine
- Vasostatine
- Prolactine
- Hormone de croissance
- Canstatine
- Tumstatine
- Interféron- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )



## Les anti-VEGF ne sont PAS des thérapeutiques CIBLEES

- VEGF est clé dans l'oncogénèse et la survie des cellules tumorales ? **OUI/NON**
- il existe une relation entre le blocage du VEGF et l'effet anti-tumoral ? **MODELE ?**
- l'analyse de la cible permet de prédire l'effet thérapeutique ? **NON ETUDIE**
- le traitement respecte les tissus sains ? **NON**

# Angiogenèse et croissance tumorale



Rôle de l'angiogenèse aux différents stades de la croissance tumorale

D'après Poon RT-P, et al. J Clin Oncol 2001;19:1207-25

# Expression du VEGF et hypoxie tumorale

- L'ARNm de VEGF est rapidement exprimé en présence d'hypoxie <sup>1-4</sup>

- L'ARNm de VEGF est fortement exprimé à proximité des zones de nécroses tumorales<sup>4</sup>

- L'hypoxie est le plus puissant inducteur d'expression du gène

*VEGF* <sup>5</sup>

<sup>1</sup>Minchenko A, et al. Lab Invest 1994;71:374-9

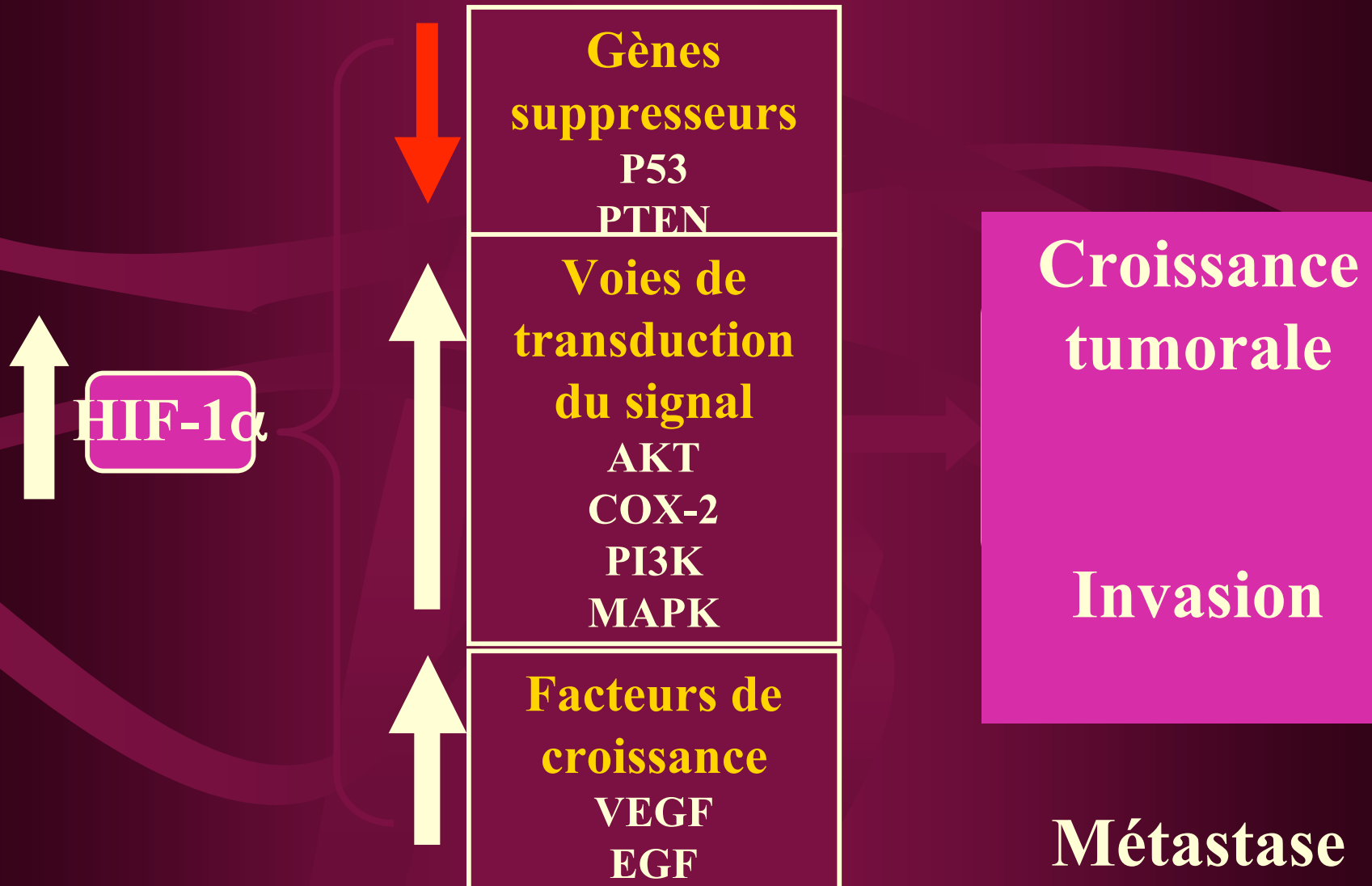
<sup>2</sup>Shima DT, et al. Mol Med 1995;1:182-93

<sup>3</sup>Brogi E, et al. Circulation 1994;90:649-52

<sup>4</sup>Shweiki D, et al. Nature 1992;359:843-5

<sup>5</sup>Ferrara N, Davis-Smyth T. Endocr Rev

# Interaction HIF-1 / gènes du cancer



# Objectifs thérapeutiques (1)

## *AUGMENTER le TAUX DE RESECABILITE*

- TRAITER « VITE LARGE ET FORT »
  - des patients métastatiques : effet plus rapide et plus intense sur les volumes tumoraux
  - réduction des clones secondairement RESISTANTS
- Place des biothérapies ?

## De réels progrès ...mais à optimiser

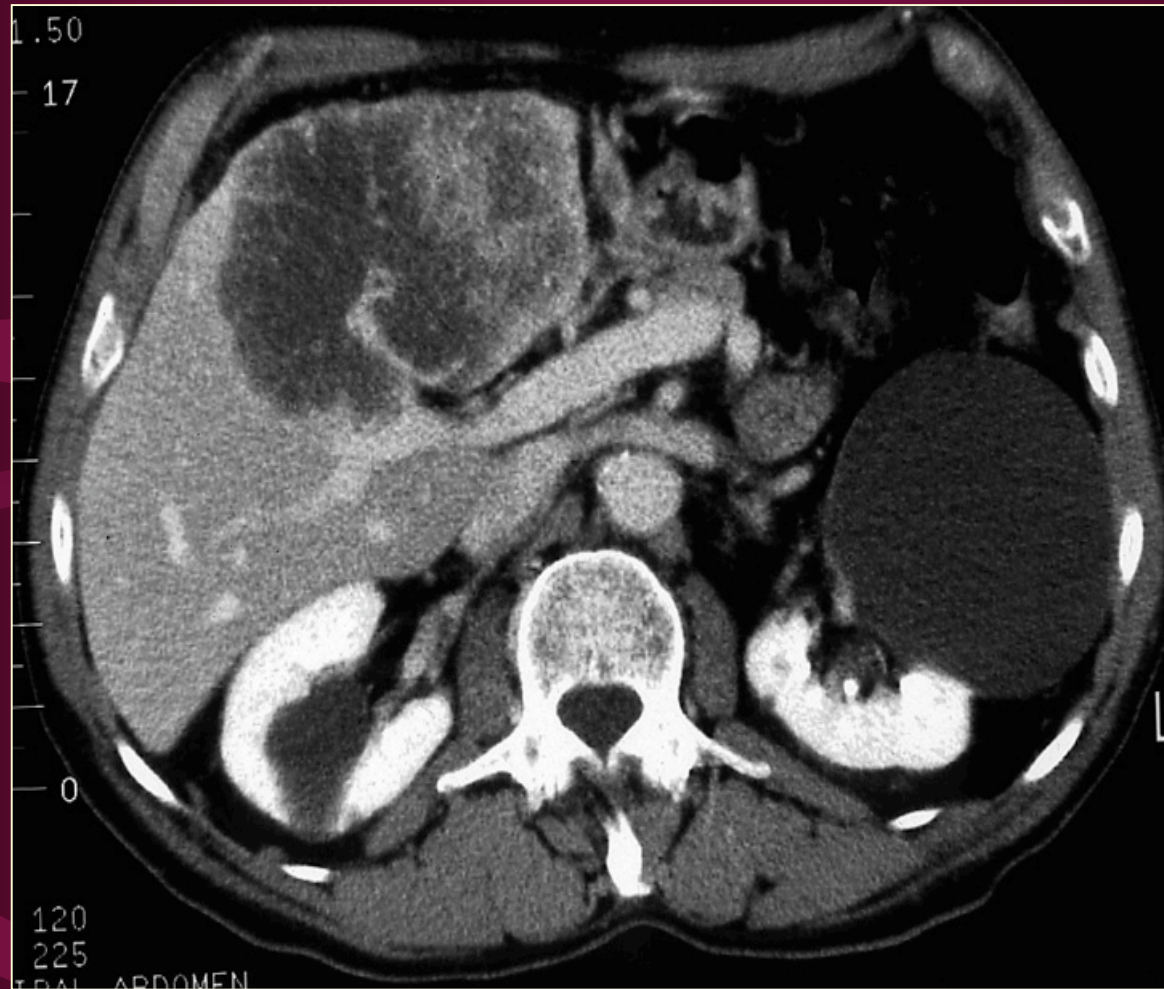
- **Anti-rec EGF** : utilisation facile mais comment détecter les répondeurs potentiels ?
- **Anti-VEGF** : spectre plus large mais comment repérer les patients à risque de toxicité grave ?

# Lésions multiples bilobaires



# Lésion unique centrale

## Atteinte pédiculaire bilatérale





# Hypothèses du jour

- **Il ne faut pas faire d 'anti-VEGF en pré-opératoire**
  - proposé VRAI car interaction possible avec la cicatrisation
  - probablement FAUX ? Car réduction du risque hémorragique et de l 'implantation des embols vasculaires per-opératoires
- **En pré-opératoire, à distance de l 'intervention, on peut le faire quelles que soient les métastases hépatiques**
  - proposé VRAI ; probablement FAUX ? Attention à la distance aux vaisseaux ? Autres..?

## Objectifs thérapeutiques (2)

# *BLOQUER LA PROGRESSION TUMORALE*

- « longtemps, individualisé, bien toléré »
- efficacité des biothérapies ?
  - patients métastatiques inopérables **OUI**
  - patients métastatiques en rémission post-chirurgie **?**
  - situation adjuvante **?**

# Quels obstacles à la curabilité dans le cancer colorectal métastatique ?

- Perte d'efficacité des cytotoxiques
- difficultés de détecter et traiter la maladie résiduelle micro-métastatique

# Micrométastases

- Résistance à la chimiothérapie:
  - état quiescent
  - sélection
  - état protégé (?)
  - manque de drogues assez actives ?

## Conclusion: Perspectives Thérapeutiques

- Chimiothérapie à LARGE SPECTRE (« *vite et fort* »)
- CHIRURGIE de la maladie résiduelle
- PHENOTYPAGE DES METASTASES réséquées: étude des clones résistants
- traitement SELECTIF de la maladie résiduelle infra-clinique (« *précise et longtemps* »)