

APPORTS DES ANTICORPS MONOCLONAUX DANS LE TRAITEMENT DU CANCER COLORECTAL : cétuximab, panitumumab et bévacizumab

P. PIRONT (1), D. VAN DAELE (1), J. BELAICHE (2), M. POLUS (1)

RÉSUMÉ : Le cancer colorectal est le troisième cancer par ordre d'incidence en Europe. Son pronostic reste sévère, puisque les patients avec métastases ont une survie médiane de 20 mois. Les progrès réalisés récemment en biologie moléculaire permettent, grâce aux thérapies ciblées, de nouvelles approches thérapeutiques. A condition d'être prescrits à bon escient, les anticorps (Ac) monoclonaux anti-EGFR et anti-VEGFR permettent d'allonger la survie sans récurrence et la survie globale. Les anti-EGFR sont prescrits en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie dans toutes les lignes de traitement pour le cetuximab, ou en troisième ligne uniquement, pour le panitumumab en cas de métastases chez les patients ne présentant pas de mutation au sein de l'oncogène K-ras des cellules tumorales. Le bevacizumab est quant à lui indiqué en première ligne de traitement en association avec la chimiothérapie (FOLFIRI). A l'avenir, la place de ces thérapies ciblées en situation adjuvante ou dans d'autres lignes de chimiothérapie, ainsi que la prescription combinée de plusieurs Ac monoclonaux, doivent encore être définies.

MOTS-CLÉS : Cancer colorectal - Cétuximab - Panitumumab - Bévacizumab - Thérapies ciblées

INTRODUCTION

Le cancer colorectal est le troisième cancer par ordre d'incidence et touche plus de 400.000 patients chaque année en Europe. En Belgique, le cancer colorectal représente 7.000 nouveaux cas par an.

Vingt-cinq pour cent des malades sont diagnostiqués d'emblée à un stade avancé et 25 autres pour cent deviendront métastatiques ultérieurement. Au total, 50% des patients présenteront donc une maladie métastatique. Le pronostic du cancer colorectal métastatique reste péjoratif. Néanmoins, des progrès thérapeutiques ont été réalisés. La survie médiane des malades s'est nettement améliorée, passant de 6 mois sans traitement à plus de 20 mois à l'aide de différentes lignes de chimiothérapie. Des malades non résecables initialement de leurs métastases peuvent être éligibles à une intervention de résection complète des lésions, après réponse à la chimiothérapie. Des malades dont les métastases étaient initialement non résecables sont désormais éligibles pour une intervention de

MONOCLONAL ANTIBODIES THERAPIES FOR COLORECTAL CANCER :
CÉTUXIMAB, PANITUMUMAB AND BEVACIZUMAB

SUMMARY : Colorectal cancer is the third most common form of cancer in Europe, Its prognosis is poor, since median survival time for metastatic patients is about 20 months. Progresses in molecular biology have lead to significant improvement in the management of metastatic colorectal cancer with targeted therapies. The monoclonal antibodies anti-EGFR and anti-VEGFR improve the overall and the progression-free survival. The anti-EGFR antibodies (cetuximab and panitumumab) have been marketed in Belgium, as monotherapy or in association with chemotherapy (FOLFIRI) for third line use in patients with wild type K-ras. The anti-VEGFR bevacizumab is the standard first line treatment in metastatic colorectal cancer with irinotecan based chemotherapy. For the future, the place of monoclonal antibodies therapies in adjuvant or in first line settings and the value of combining targeted therapies have to be further defined.

KEYWORDS : Colorectal cancer - Cetuximab - Panitumumab - Bevacizumab - Targeted therapies

résection complète des lésions, après réponse à la chimiothérapie.

L'utilisation d'agents dirigés contre des cibles moléculaires spécifiquement activées dans les cancers a donné naissance à une nouvelle ère, celle des thérapies ciblées. Celles-ci constituent de nouvelles options thérapeutiques particulièrement intéressantes dans la prise en charge du cancer colorectal avancé.

Ces thérapies agissent en interférant avec deux cibles principales : le récepteur du facteur de croissance de l'EGF (Epidermal Growth Factor) et la voie de l'angiogenèse, via le VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor).

Par ailleurs, les progrès de la pharmacogénomique permettent une prise en charge des patients qui, avec la recherche de facteurs prédictifs de réponse au traitement, est certainement plus complexe, mais devient de plus en plus «à la carte».

LES INHIBITEURS DE L'EGFR : CÉTUXIMAB ET PANITUMUMAB

Le récepteur à l'EGF (EGFR), par son activité tyrosine kinase, régule la prolifération tumorale, les mécanismes de réparation cellulaire et l'apoptose, grâce à son activation par différents ligands dont l'EGF et le TGF α (1).

(1) Chef de Clinique, (2) Professeur ordinaire, Service d'Hépatogastroentérologie, Université de Liège, CHU de Liège.

De nombreuses cellules cancéreuses expriment ce récepteur à leur surface, dont 90 à 100% des cancers tête et cou et 75 à 90% des cancers colorectaux.

L'expression du récepteur à l'EGF est liée de façon significative à un moins bon pronostic, des métastases plus fréquentes et une survie globale moins bonne (1).

Le cétuximab et le panitumumab sont des anticorps (Ac) monoclonaux dirigés contre le récepteur de l'EGF : le cétuximab est un Ac chimérique, le panitumumab est entièrement humanisé.

LE CÉTUXIMAB (ERBITUX®, MERCK)

Le cétuximab est un Ac monoclonal chimérique de type IgG1 qui se lie avec une grande spécificité à l'EGFR, bloquant ainsi l'activation ligand-dépendante du récepteur.

Le cétuximab a démontré son efficacité dans l'étude BOND chez des patients réfractaires à une chimiothérapie par irinotecan. La plupart des patients inclus dans cette étude étaient lourdement pré-traités par de multiples lignes de chimiothérapie avec les drogues classiques actives dont le 5-FU et l'oxaliplatine.

Les patients ont été randomisés pour recevoir du cétuximab en monothérapie ou en association avec l'irinotecan. Le taux de réponse était de 11% dans le groupe recevant du cétuximab seul et de 23% dans le groupe traité par l'association cétuximab-irinotecan (2).

On a pu ainsi clairement démontrer qu'un traitement ciblé anti-EGFR permettait d'obtenir une réponse objective chez des patients s'aggravant à la chimiothérapie seule.

Une étude randomisée de phase III réalisée également chez des patients progressant malgré la chimiothérapie a montré la supériorité du cétuximab en monothérapie sur des soins de confort (3).

Depuis la publication du résultat de ces deux études, le cétuximab est devenu le traitement standard chez les patients métastatiques réfractaires ou progressant après chimiothérapies conventionnelles.

Le cétuximab a également été étudié en première et deuxième ligne de traitement du cancer colo-rectal métastatique. L'étude CRYSTAL a évalué en première ligne le cétuximab en association avec une chimiothérapie associant le 5-FU, l'acide folinique et l'irinotecan (FOLFIRI) *versus* la chimiothérapie seule sans cétuximab. Les résultats concernant la survie sans progression mais aussi le taux d'exérèse complète de

métastases hépatiques ont été significativement en faveur des patients recevant l'association cétuximab et chimiothérapie (4-5).

L'association du cétuximab en première ligne de traitement avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (FOLFOX-4) montre également un bénéfice par rapport à la chimiothérapie seule (6).

Le cétuximab est actuellement testé en traitement adjuvant après la résection complète d'une tumeur primitive colorectale ne présentant qu'une extension limitée au sein des ganglions de voisinage sans métastases à distance. Cette étude européenne PETACC 8, à laquelle participe le Service de Gastroentérologie du CHU de Liège, randomise les patients en deux bras de traitement adjuvant après la chirurgie : la chimiothérapie standard de type FOLFOX 4 ou la même chimiothérapie FOLFOX 4 plus cétuximab.

LE PANITUMUMAB (VECTIBIX®, AMGEN)

Le panitumumab est un Ac monoclonal humain de type IgG2 qui a également montré son efficacité en termes de survie sans progression dans le cancer colorectal métastatique chimiorésistant.

Une étude a comparé l'activité du panitumumab en monothérapie aux seuls soins de confort chez des patients en progression sous chimiothérapie. La durée moyenne de la survie sans progression était de 14 semaines chez les patients traités par l'anti-EGFR contre 8 semaines chez les patients en traitement supportif. Le taux de réponse après 12 mois de suivi était de 10% dans le groupe ayant reçu le panitumumab (7). Ces résultats sont significatifs pour des malades déjà lourdement pré-traités et qui tirent donc un bénéfice supplémentaire de cette approche thérapeutique.

Plusieurs études prospectives sont actuellement en cours pour évaluer l'intérêt d'un traitement par panitumumab combiné avec les chimiothérapies classiques en première ou en deuxième ligne de traitement.

FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE RÉPONSE AUX ANTI-EGFR

Vu le coût élevé de ces thérapies ciblées, l'identification de patients susceptibles de présenter une réponse objective au traitement est un enjeu essentiel.

On sait à l'heure actuelle que l'expression du récepteur à l'EGF sur les cellules tumorales n'est pas corrélée à l'efficacité du traitement. Cette absence de corrélation a été observée dès

l'étude BOND avec le cétuximab; elle est également valable pour le panitumumab (2).

Par contre, la présence d'une mutation activatrice sur l'oncogène K-ras des cellules tumorales coliques a été identifiée comme un facteur prédictif de non-réponse à la thérapie par anti-EGFR tant pour le cétuximab que pour le panitumumab (8-11).

La recherche du statut mutationnel K-ras devient donc un préalable essentiel avant d'envisager la prescription d'un traitement anti-EGFR.

Le remboursement de ces molécules n'est acquis qu'en l'absence de mutation K-ras.

LES EFFETS SECONDAIRES DES ANTI-EGFR

Le principal effet secondaire commun à ces deux anticorps est le rash cutané acnéiforme qui survient chez 80% des patients. Une toxicité sévère de grade 3-4 n'est observée par ailleurs que chez 5 à 10% d'entre eux (2). Cet effet cutané débute précocement et est maximal dans les premières semaines de traitement (2).

Différentes études ont montré une corrélation positive entre la sévérité de la réaction cutanée, le taux de réponse et la survie globale (2, 8).

Les autres effets secondaires cutanés possibles sont la trichomégalie et les perionyxis. Une hypomagnésémie est souvent observée.

LES INHIBITEURS DE L'ANGIOGENÈSE

L'angiogenèse, c'est-à-dire la capacité complexe de former des micro-néo-vaisseaux, est un mécanisme essentiel dans la croissance tumorale. Ce concept fondamental est connu depuis des décennies. De nombreuses substances participent à ce phénomène, en particulier la famille du VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor). La néo-angiogenèse est un des événements cellulaires et moléculaires en rapport avec l'évolution défavorable des cancers colorectaux. Le VEGF est une glycoprotéine produite par les cellules normales et de façon dysrégulée par les cellules tumorales. En se fixant, il active deux récepteurs, VEGF-R1 et VEGF-R2 et est responsable de plusieurs effets cellulaires aboutissant à une néo-angiogenèse.

Dans les cancers colorectaux, l'expression du VEGF est corrélée avec le caractère invasif de la tumeur, le taux de métastase, le taux de récurrence et la survie globale (12-14).

LE BÉVACIZUMAB (AVASTIN® ROCHE)

Le bévacizumab est un Ac humanisé de type IgG1 dirigé contre le VEGF. En se liant au VEGF, il inhibe sa liaison aux récepteurs VEGF-R1 et VEGF-R2 et réduit la néo-vascularisation des tumeurs (13).

Le bévacizumab a été tout d'abord étudié en adjonction avec des chimiothérapies à base de 5-FU bolus et acide folinique, à la dose de 5 mg/kg ou 10 mg/kg tous les 14 jours.

Une analyse groupée de 3 études randomisées a montré que le bévacizumab améliorait la survie globale et, la survie sans progression, de façon significative. Ce bénéfice était observé pour des doses de 5 mg/kg tous les 14 jours (15).

Le bévacizumab a été ensuite étudié en première ligne de traitement du cancer colo-rectal métastatique avec une chimiothérapie à base d'irinotecan (16) et en deuxième ligne avec le FOLFOX (5-FU, acide folinique et oxaliplatine) (17). Ces deux études ont démontré un avantage significatif à l'adjonction du bévacizumab aux chimiothérapies modernes en termes de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale.

La place du bévacizumab en situation adjuvante est actuellement en cours d'investigation dans des essais internationaux chez des patients de stade II à haut risque et de stade III.

En termes de tolérance, l'étude BRIT (18) et l'étude observationnelle First-BEAT (19) ont permis de collecter des données chez environ 4.000 patients traités par bévacizumab.

L'adjonction de bévacizumab aux chimiothérapies à base d'irinotecan et 5-FU n'a pas augmenté l'incidence des effets indésirables de ces traitements (toxicité digestive ou hémato-logique).

Les effets indésirables connus du bévacizumab sont : l'hypertension artérielle (30% des patients), l'apparition d'une protéinurie (25% des patients), les accidents thromboemboliques artériels (0,6 à 1,5%), les saignements et retards de cicatrisation des plaies (0,2 à 1,4%) et les perforations digestives (0,7 à 1,7%).

Ces effets secondaires surviennent dans les premières semaines après le début du traitement; le bévacizumab n'aurait pas montré de toxicité cumulative ou retardée.

LE VATALANIB (PTK-ZK, SCHERING)

Le vatalanib est une petite molécule, inhibiteur oral de protéine kinase, agissant au niveau de tous les récepteurs VEGF. Il a également un

effet inhibiteur du PDGFR et bloque l'angiogénèse et la lymphangiogénèse.

Deux études randomisées de phase III *versus* placebo ont été réalisées : l'étude CONFIRM-1 en première ligne et l'étude CONFIRM-2 en seconde ligne. Dans ces études, il n'y a pas de différence en termes de survie globale entre les deux bras. On observe un bénéfice modeste en survie sans progression surtout dans un sous-groupe de patients avec LDH élevées (20, 21).

Les effets secondaires observés sont essentiellement l'hypertension artérielle (21% de grade 3), les thromboses veineuses et artérielles (7 et 3,65% des patients); il n'a pas été observé d'augmentation du nombre de saignements ou perforations digestives.

PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS

Le cancer colorectal est un des cancers les plus fréquents, au pronostic défavorable puisque la moitié des patients souffriront d'une maladie métastatique, dont la médiane de survie avec les traitements de chimiothérapies modernes sera de 20 mois.

La découverte de molécules inhibant les grandes voies de prolifération tumorale via l'EGF-R et le VEGF-R a ouvert de nouvelles perspectives avec amélioration de la survie globale et de la survie sans progression chez les patients métastatiques. Ces traitements sont néanmoins coûteux et non dénués d'effets secondaires parfois sévères. Ils doivent donc être administrés à bon escient.

Le cétuximab est indiqué en monothérapie ou en association avec l'irinotecan après échec de deux lignes de chimiothérapie comportant de l'irinotecan et de l'oxaliplatine, chez les patients avec oncogène K-ras non muté (dit «wild type» ou sauvage).

Le panitumumab est utilisé en monothérapie chez les patients avec métastases en échec à la chimiothérapie classique, K-ras non muté.

Les études récentes démontrent également un bénéfice des anti-EGFR dès la première ligne de traitement mais ni le cétuximab, ni le panitumumab ne sont remboursés actuellement à cette phase initiale du traitement de la maladie métastatique dans notre pays.

La place de ces thérapies en traitement adjuvant après chirurgie curatrice doit encore être définie.

En première ligne de traitement métastatique, s'impose actuellement, en l'absence de contre-indication, l'association FOLFIRI-bévacizumab,

vu les résultats obtenus dans les études princeps.

L'intérêt du bévacizumab, après échec de l'irinotecan et de l'oxaliplatine n'est pas démontré en troisième ligne en association à la chimiothérapie ou en monothérapie. La place du bévacizumab en thérapie adjuvante est en cours d'étude.

Les petites molécules orales inhibitrices de l'angiogénèse comme le vatalanib n'ont actuellement pas démontré d'avantages significatifs en combinaison avec la chimiothérapie.

Concernant l'association de différentes thérapies ciblées, il n'y a, à l'heure actuelle, pas de preuve de bénéfice de l'utilisation conjointe des anti-EGFR (cétuximab ou panitumumab) avec le bévacizumab (22, 23, 24).

D'autres moyens d'inhibition de la voie VEGF/VEGF-R sont possibles comme les Ac anti-VEGF-R ou d'autres médicaments oraux inhibiteurs des tyrosine-kinases, actifs au niveau de la partie sous-membranaire du récepteur au VEGF. Enfin, d'autres substances ont un spectre plus large comme le SUTENT (anti-PDGFR, VEGF-R et KIT), le sorafenib (anti-RAF et VEGF-R), le ZD6474 (anti-VEGF-R et EGF-R). Ces médicaments font l'objet d'essais en cours.

Le temsirolimus, inhibiteur de la voie de signalisation m-TOR est également en cours d'investigation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Baselga J.— The EGFR as a target for anticancer therapy: focus on cétuximab. *Eur J Cancer*, 2001, **37**, S16-S22.
2. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al.— Cétuximab monotherapy and cétuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, **35**, 337-345.
3. Jonker D, O'Callaghan C, Karapetis C, et al.— Cétuximab for the treatment of cancer colorectal. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 2040-2048.
4. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al.— Efficacy and safety of irinotecan and 5-FU/FA with and without cétuximab in first line treatment of metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2007, **25**, 164s, abstract 4000.
5. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, et al.— K-ras status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer treated with FOLFIRI with or without cétuximab: the CRYSTAL experience. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2008, **26**, 5s, abstract 2.
6. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al.— Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin with an without Cétuximab in the First-Line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 663-671.
7. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al.— Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 1658-1664.

8. Peeters M, Siena S, Van Cutsem E, et al.— Association of progression-free-survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and Kras status in patients receiving panitumumab monotherapy. *Cancer*, 2009, **115**, 1544-1554.
9. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al.— KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cétuximab. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 374-379.
10. Karapetis C, Khambata S, Jonker D, et al.— K-ras mutations and benefit from cétuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 1757-1765.
11. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al.— Wild-type K-ras is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 1626-1634.
12. Tokunaga T, Oshika Y, Abe Y, et al.— Vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA isoform expression pattern is correlated with liver metastasis et poor prognosis in colon cancer. *Br J Cancer*, 1998, **77**, 998-1002.
13. Carmeliet P.— VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology*, 2005, **69**, 4-10.
14. Andre T, Tournigand C, Abbas F, et al.— Traitement anti angiogénique et cancer colorectal. *Bull cancer*, 2007, **94**, S211-219.
15. Kabbinavar F, Hambleton J, Mass R, et al.— Combined analysis of efficacy : the addition of bévacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 3706-3712.
16. Hurwitz H, Fehrenbahcer L, Novotny W, et al.— Bévacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 2335-2342.
17. Giantonio B, Catalano P, Meropol N, et al.— Bévacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin (FOLFOX 4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology group study. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 1539-1544.
18. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al.— Bévacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer : results from a large observational cohort study (BRITE). *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 5326-5334.
19. Berry S, Van Cutsem E, Kretzschmar A, et al.— Final efficacy results for Bévacizumab plus standard first-line chemotherapies in patients with metastatic colorectal cancer: First BEAT. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2008, **26**, 184s, abstract 4025.
20. Hecht JR, Trarbach J, Jaeger E, et al.— A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study in patients with metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum receiving first line chemotherapy with Oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin and PTK787/ZK222584 or placebo (CONFIRM-1). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2005, **23**, 2s, LBA3.
21. Koehne C, Bajetta E, Lin E, et al.— Results of an interim analysis of a multinational, double-blind, phase III study in patients with previously treated metastatic colorectal cancer receiving Folfox 4 and PTK787/ZK222584 or placebo (CONFIRM 2). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2006, **24**, 148s, abstract 3508.
22. Tol J, Koopman M, Cats A, et al.— Chemotherapy, bévacizumab, and cétuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2009, **360**, 563-572.
23. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al.— A randomized phase IIIb trial of chemotherapy, bévacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bévacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 672-680.
24. Punt CJ, Tol J, Rodenburg CJ, et al.— Randomized phase III study of Capecitabine, Oxaliplatin, and Bévacizumab with or without Cétuximab in advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the DutchColorectal Cancer Group (DCCG). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2008, **26**, 180s abstract LBA4011.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr P. Piront, Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : ppiront@chu.ulg.ac.be