

CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES LES INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE, NOUVEAU PARADIGME EN CAS DE MUTATION EGFR

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) représente 80% des cancers du poumon et possède un pronostic extrêmement médiocre, avec une survie à 5 ans inférieure à 15%. Deux essais cliniques de phase II (IDEAL 1 et 2) ont montré l'efficacité du gefitinib, une molécule appartenant à la famille des inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR (EGFR-TKI) dans le CBNPC, pour la réponse objective et l'amélioration des symptômes. Si les analyses multivariées ont montré une efficacité supérieure chez les femmes, les non-fumeurs, et en cas d'adénocarcinome, la grande variabilité des réponses a incité la recherche de marqueurs capables de prédire la réponse. Parmi ceux-ci, la mutation du gène EGFR «*qu'il est indispensable de rechercher avant tout traitement*», observe Rolf Stahel (University Hospital Zürich) à l'occasion d'un Lecture Tour organisé par les laboratoires AstraZeneca. Résumé.



Rolf Stahel

«Cinq années ont suffi pour bouleverser le paradigme de la prise en charge du CBNPC», constate Rolf Stahel. Ainsi, le diagnostic "simple" de CBNPC ne suffit plus pour prendre une décision thérapeutique, depuis que l'on sait que le cisplatine est supérieur au carboplatine dans l'adénocarcinome (1), que l'ajout de bevacizumab à la chimiothérapie de première ligne est bénéfique dans les cancers non épidermoïdes (2, 3), que le pemetrexed agit différemment selon qu'il s'agit d'un cancer squameux ou non (4) et que l'histologie guide l'analyse moléculaire (5). Ce qui explique aussi le souhait de quitter la classification OMS actuelle qui ne se basait que sur des échantillons chirurgicaux, alors que les biopsies et la cytologie ont également une grande importance (6). Quant à la phase avancée du CBNPC, les choses évoluent également par la démonstration de l'intérêt du traitement de maintenance (7, 8). «Mais la véritable révolution est

venue de la biologie moléculaire, remarque Rolf Stahel. Elle a permis de confirmer l'hétérogénéité de l'adénocarcinome et la nécessité d'une classification moléculaire basée au minimum sur la notification du statut mutationnel de l'EGFR et la détermination de la présence du gène de fusion EML4-ALK.» Par ailleurs, certains mécanismes de résistance sont encore à découvrir ou ont conduit à élaborer d'autres pistes thérapeutiques (9, 10). Quoi qu'il en soit, et si plusieurs mutations ont été découvertes sur le gène de l'EGFR qui n'ont pas toutes de signification formelle sur la sensibilité aux EGFR-TKIs (11), la présence d'une mutation assure aux EGFR-TKIs donnés en première ligne un taux de réponse quasi double de celui de la chimiothérapie en cas de CBNPC de stade avancé (12-15).

LA (R)ÉVOLUTION D'IPASS

Etude réalisée chez des patients avec adénocarcinome de stade IIIb/IV jamais traités, IPASS avait inclus l'analyse de biomarqueurs pour un sous-groupe de 683 patients, dont 437 échantillons ont pu être évalués (12). Cette analyse a montré un avantage marqué en faveur du gefitinib en cas de mutation EGFR, de nombre élevé de gènes positifs ou

de forte expression de la mutation, tout en permettant une amélioration significative des scores symptomatiques et de qualité de vie. Inversement, le gefitinib est moins efficace en l'absence de mutation. La même remarque sort de l'essai WJTOG 3405, étude dans laquelle le gefitinib a été comparé à l'association cisplatine+docetaxel en cas de tumeurs avec mutation (15), ou de l'essai NEJGSG002 par rapport à l'association carboplatine/paclitaxel (16). En d'autres termes, le gefitinib s'est montré supérieur à tous les schémas comparateurs en chimiothérapie repris dans les études mentionnées ci-dessus. «Quant à la survie globale, il est impossible de donner réponse du fait de nombreux facteurs confondants, parmi lesquels l'autorisation de passer au gefitinib dès progression dans le groupe chimiothérapie n'est pas le moindre. Il est vraisemblable cependant que cet avantage en survie sera manifeste lorsqu'on disposera de suffisamment d'études pour effectuer une méta-analyse», poursuit Stahel.

Par ailleurs, si toutes ces études ont été réalisées en Asie, la situation n'est pas fondamentalement différente en Europe, comme l'a démontré l'analyse de Rosell sur 217 patients traités par EGFR-TKIs

Importance des inhibiteurs de la tyrosine kinase



Léon Bosquée

«Les études les plus récentes nous ont clairement montré que le pourcentage de réponse aux EGFR-TKIs est largement supérieur à celui de la chimiothérapie chez les patients avec mutation de l'EGFR. De plus, cet avantage se double d'une toxicité acceptable. Enfin, quel que soit le moment où on propose ces EGFR-TKIs, on constate qu'il n'y a aucune perte de chance pour le patient. La mutation EGFR a cette autre particularité qu'elle est prédictive d'une meilleure survie, quel que soit le traitement proposé. Cela dit, la difficulté pour le pneumologue sera de prélever suffisamment de matériel pour permettre la recherche des mutations. Comme il s'agit souvent de tumeurs situées très en périphérie, il faudra parfois effectuer les biopsies en s'aidant d'un scanner, afin de prélever les échantillons les plus utilisables possibles. De la même manière, il ne faut pas hésiter à refaire une biopsie si la réponse ne peut être donnée, car les inconvénients liés au deuxième geste sont très largement inférieurs aux bénéfices en survie et en qualité de vie qu'octroient les inhibiteurs de la tyrosine kinase.»

Dr Léon Bosquée (CHU de Liège)

parmi les 350 patients avec mutation (16). «Mais ce qui est particulièrement intéressant à constater dans cette étude, c'est que des mutations se retrouvent également chez les fumeurs et dans des populations moins susceptibles d'en présenter. Ce qui signifierait que tous les patients, quels qu'ils soient, devraient être testés pour la mutation afin de ne pas perdre de chances.» Enfin, il est important aussi de savoir qu'une des caractéristiques du gefitinib est de s'accumuler de manière conséquente au

C'est donc vers un nouveau paradigme que l'on se dirige, comme en témoignent les plus récentes recommandations de l'ESMO (18), pour lesquelles le statut EGFR doit être déterminé pour connaître les patients éligibles pour un traitement de première ligne avec un EGFR-TKI (Level of Evidence – LE: I, Strength of Recommendation – SR: A), les non-fumeurs et fumeurs légers ainsi que les patients avec histologie non squameuse devant être testés, quel que soit leur état général (LE: II et SR: B). Par ailleurs, la mutation de l'EGFR impose, quelle qu'elle soit (déletion de l'exon 19 ou mutation L858R) un traitement par EGFR-TKI (LE: II et SR: A) qui est, par essence, le traitement de première ligne (LE: I et SR: A). De plus, l'utilisation des méthodes immunohistochimiques et FISH pour la mise en évidence du gène EGFR ne sont pas recommandées dans la routine clinique (LE: II et SR: A).

The tissue is the issue

«Les mutations de l'EGFR ne se retrouvent pas avec la même fréquence selon les sous-groupes. Elles sont plus fréquentes chez les patients qui n'ont jamais fumé, chez les femmes, chez les personnes d'origine asiatique et chez les patients atteints d'un adénocarcinome, donc des sous-groupes présentant des caractéristiques cliniques définies. Cependant, même si les mutations sont plus fréquentes dans certains groupes, cette fréquence n'est jamais suffisamment élevée pour que les facteurs cliniques puissent prédire à eux seuls la présence d'une mutation activatrice de l'EGFR et, par là, se substituer à la détermination du statut EGFR. En principe donc, il faudra rechercher une mutation EGFR chez tous les patients avec cancer du poumon, à l'exception de ceux dont l'histologie montre un carcinome à petites cellules, qu'ils soient ou non fumeurs, car on ne peut refuser à un patient la possibilité de bénéficier d'un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase de l'EGFR. Ce qui implique pour le pneumologue un changement d'attitude, de manière à ramener avec la biopsie suffisamment de matériel pour permettre non seulement l'analyse histologique, mais aussi la recherche d'une mutation. Cette recherche doit être faite en première intention, mais elle peut également être réalisée en cas de rechute ou de progression chez les patients qui avaient bénéficié d'une chimiothérapie. Quoi qu'il en soit, si je n'avais qu'un message à délivrer, il serait "The tissue is the issue"!»

Dr Paul Germonpré (UZ Antwerpen)

sein de la tumeur, avec des concentrations 60 fois plus élevées au niveau tumoral comparé au taux plasmatique, ce qui est un avantage évident lorsque l'on parle de thérapie ciblée (17).

«C'est dans ce contexte qu'il faut apprécier LUNGSCAPE, conclut Rolf Stahel, une recherche translationnelle supervisée par l'European Thoracic Oncology Platform (ETOP) (19), qui recommande la réalisation d'études basées sur la biolo-

gie moléculaire autant au moment du diagnostic qu'au moment de la rechute. Mais il ne sera possible d'établir de réelle cartographie moléculaire que si tous les centres collaborent, afin de déterminer les patients éligibles pour de nouvelles études à modéliser en concertation avec l'industrie pharmaceutique et les moyens diagnostiques dont on dispose.»

Références

1. Ardizzoni A, et al. J Natl Cancer Inst 2007;99(11):847-57.
2. Sandler A, et al. N Engl J Med 2006;355(24):2542-50.
3. Reck M, et al. J Clin Oncol 2009;27(8):1227-34.
4. Scagliotti G, et al. J Clin Oncol 2008;26(21):3543-51.
5. d'Addario G, et al. ESMO consensus 2010. Ann Oncol 2010;21(suppl 5):v116-v119 doi:10.1093/annonc/mdq189
6. Travis W, et al. J Thor Onc 2011;6(2):244-85.
7. Ciuleanu T, et al. Lancet 2009;374(9699):1432-40.
8. Cappuzzo F, et al. Lancet Oncol 2010;11(6):521-9.



9. Kosaka T, et al. Clin Cancer Res 2006;12(19):5764-9.
10. Engelman J, et al. Science 2007;316(5827):1039-43.
11. Riely G, et al. Clin Cancer Res 2006;12(24):732-41.
12. Mok T, et al. N Engl J Med 2009;361(10):947-57.
13. Mitsudomi T, et al. Lancet Oncol 2010;11(2):121-8.
14. Maemondo M, et al. N Engl J Med 2010;362(25):2380-8.
15. Zhou C, et al. ESMO 2010. Abstract#LBA13.
16. Rosell R, et al. N Engl J Med 2009;361(10):958-67.
17. Haura E, et al. ASCO 2007, Abstract#7603.
18. O'Byrne K, et al. European Multidisciplinary Conference in Thoracic Oncology (EMCTO) 2011, Lugano. Lung Cancer 2011;71(Suppl 2):Abstract#51N.
19. Stahel R. European Multidisciplinary Conference in Thoracic Oncology (EMCTO) 2011, Lugano. Lung Cancer 2011;71(Suppl 2):Abstract#11N.

Le gefitinib est commercialisé par AstraZeneca sous le nom Iressa®.