

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Cancer bronchique avancé non à petites cellules avec réponse exceptionnelle aux thérapies ciblées

A.S. THONNARD (1), L. BOSQUÉE (2), J.L. CORHAY (3)

RÉSUMÉ : Les cancers bronchiques avancés non à petites cellules sont des maladies de découverte tardives et de mauvais pronostic. Les chimiothérapies conventionnelles sont peu efficaces. Au cours des dernières années, de nombreuses recherches ont été réalisées dans ce domaine afin d'améliorer ce pronostic. Les thérapies ciblées semblent prometteuses. Elles visent, notamment, les récepteurs des facteurs de croissance épithéliaux et l'angiogenèse tumorale. Nous décrivons l'histoire clinique d'un patient atteint d'un cancer bronchique avancé non à petites cellules présentant une réponse exceptionnelle aux petites molécules inhibitrices des tyrosines kinases.

MOTS-CLÉS : *Cancer bronchique avancé non à petites cellules - Thérapeutiques ciblées - Inhibiteurs de la tyrosine kinase*

PATIENT WITH ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

PRESENTING AN EXCEPTIONAL RESPONSE TO TARGETED THERAPIES

SUMMARY : Advanced non-small-cell lung cancers are diseases of late diagnosis with bad prognosis. Conventional chemotherapies are not very efficient. Over the last years, many research works have been performed in this way to improve prognosis. Targeted therapies seem promising. They were notably developed against epithelial growth factor receptors and tumoral angiogenesis. We report here the clinical history of a patient with an advanced non-small-cell lung cancer presenting an exceptional response to small-molecule tyrosine kinase inhibitors.

KEYWORDS : *Advanced non-small-cell lung cancer - Targeted therapy - Tyrosine kinase inhibitors*

INTRODUCTION

Le cancer du poumon est une des causes les plus importantes de mortalité par cancer chez l'homme en Europe et en Amérique du nord. Il est en général diagnostiqué après de nombreuses années d'expositions à des carcinogènes, dont le plus important est le tabac. Au moment du diagnostic, la majorité des patients n'est pas éligible pour une chirurgie radicale et les traitements conventionnels par chimiothérapie restent peu efficaces. Les besoins d'un traitement plus actif et moins toxique ont conduit à l'exploration d'autres molécules. Les thérapies ciblées, traitements dirigés contre des cibles moléculaires caractéristiques des cellules tumorales, semblent prometteuses. Elles visent, notamment, les facteurs de croissance épithéliaux et les mécanismes de l'angiogenèse tumorale.

Nous décrivons ici l'histoire clinique d'un patient atteint d'un épithélioma épidermoïde avancé du poumon répondant de manière exceptionnelle à ces nouvelles thérapeutiques. Nous présentons ensuite l'intérêt des thérapeutiques ciblées dans le cancer bronchique.

OBSERVATION CLINIQUE

Un patient tabagique de 64 ans est hospitalisé au CHU de Liège en février 2006 pour mise au point d'une altération de l'état général, perte de poids, dyspnée, toux et hémoptysies.

Les explorations révèlent la présence d'un épithélioma épidermoïde peu différencié du lobe supérieur gauche du poumon (Fig. 1A). Le hile pulmonaire gauche est massivement envahi par la tumeur, ainsi que l'oreillette gauche, via la veine pulmonaire supérieure gauche. Il présente également des adénopathies antéro-médiastinales gauches. Aucune adénopathie controlatérale n'est démontrée. Le bilan d'extension est négatif. Suivant la classification IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) 2007, le statut tumoral est défini comme cT4N2M0 (stade IIIB).

Le patient bénéficie alors d'un traitement par 6 cycles de chimiothérapie à base de cisplatine-gemcitabine suivi d'une radiothérapie séquentielle de 66 grays. Une réponse partielle au traitement est observée. Les scanners thoraciques de contrôle sont stables pendant 10 mois.

Le patient est réhospitalisé en juillet 2007 pour des hémoptysies dans le décours d'une bronchite. Le scanner thoracique montre une progression locale de la tumeur qui est confirmée par la bronchoscopie; celle-ci démontre un saignement actif à partir du lobe supérieur gauche. Une prothèse endobronchique métallique auto-expansive couverte (TracheoBronxane Siltmet® de 14 mm de diamètre et de 40 mm de longueur) est mise en place dans le tronc souche gauche vers le tronc lobaire inférieur gauche à but hémostatique. Le patient bénéficie alors d'un traitement de seconde ligne dans un essai clinique. Il s'agit d'un traitement par 6 cycles de docétaxel toutes les trois semaines associé ou non à un anti-VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) *per os* pris quotidiennement.

(1) Etudiante en médecine, Université de Liège

(2) Chef de Clinique, (3) Professeur de Clinique, Chef de Clinique, Service de Pneumologie, CHU de Liège.

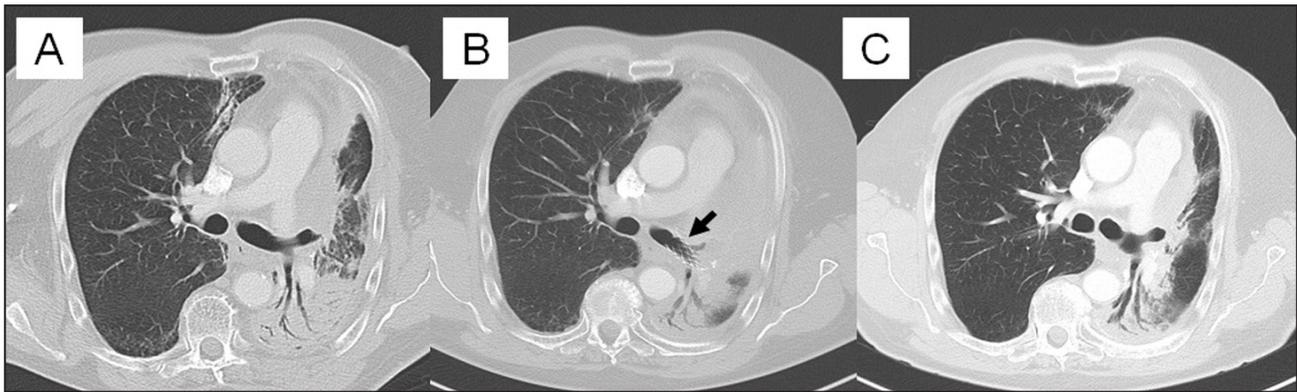


Figure 1. Scanners thoraciques démontrant l'évolution tumorale. A. Au moment du diagnostic en février 2006 : cancer épidermoïde peu différencié obstruant la bronche lobaire supérieur gauche (flèche) et envahissant le hile pulmonaire. B. Avant traitement par l'erlotinib et le sunitinib (ou placebo) en juin 2008 : progression du processus tumoral et prothèse endobronchique métallique dans le tronc souche gauche et l'origine de la bronche lobaire inférieure gauche (flèche). C. Après traitement par l'erlotinib et le sunitinib (ou placebo) en novembre 2009 : évolution favorable avec maintenant des séquelles fibreuses.

Ce traitement amène une réponse partielle. Le traitement oral est ensuite continué seul.

Le 13 juin 2008, le suivi tomodensitométrique montre une progression tumorale (Fig. 1B). Le traitement *per os* est suspendu. Une demande expresse de levée du double aveugle conclut à un traitement oral par placebo. Ceci ouvre la voie pour l'utilisation de l'anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). Le bilan d'extension reste négatif. Un dosage des EGFR par immunohistochimie est réalisé sur les prélèvements de la tumeur et s'avère positif, permettant ainsi l'accès à un traitement par des petites molécules anti-EGFR, inhibitrices des tyrosines kinases. Une nouvelle étude est ainsi proposée au patient en troisième ligne. Il s'agit d'un traitement combiné utilisant formellement l'erlotinib (inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur à l'EGF) associé soit à du sunitinib, soit à un placebo. Le sunitinib est **une anti-multi-kinases** avec notamment une fonction anti-VEGFR. Le patient répond favorablement au traitement avec une régression significative de la tumeur au scanner thoracique (Fig. 1C). Fin décembre 2008, le patient suspend le sunitinib (ou le placebo) pendant 27 jours vu les effets secondaires importants rapportés par le patient (dysgueusie, éruption cutanée, diarrhée,...). Le patient reprend ensuite la molécule d'étude mais à une dose inférieure (25 mg par jour au lieu de 37,5 mg par jour) qu'il tolère mieux.

La prothèse endobronchique est retirée en mars 2009 sans qu'aucune complication n'apparaisse. Des biopsies sont réalisées dans le même temps. L'analyse histologique confirmera l'absence de tissu néoplasique. Le patient se porte bien et continue le traitement actuellement, 16 mois après son initiation.

DISCUSSION

Après échec de deux lignes de chimiothérapies (association cisplatine-gemcitabine puis docétaxel), notre patient a manifestement bien répondu à une thérapeutique ciblée à base de l'erlotinib associée ou non à du sunitinib (étude contre placebo toujours en cours), soulignant ainsi l'intérêt croissant pour ces molécules dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Les thérapies ciblées sont des traitements dirigés contre des cibles moléculaires caractéristiques des cellules tumorales. Elles se sont développées à la suite de nombreuses observations qui ont permis de mieux comprendre les mécanismes de transformation tumorale, de prolifération cellulaire et de dissémination. Elles visent, notamment, les facteurs de croissance épithéliaux et les mécanismes de l'angiogenèse tumorale. On dispose à l'heure actuelle de deux types de thérapie ciblée (1): les anticorps monoclonaux (suffixe -mab) qui, administrés en injection intraveineuse, rivalisent pour le domaine extracellulaire d'un récepteur (via la séquestration du ligand ou via la liaison au récepteur) et les petites molécules (suffixe -nib) qui, administrées par voie orale, inhibent la phosphorylation du domaine intracellulaire en bloquant le site de liaison de l'ATP (adénosine triphosphate). Ce travail s'intéressera principalement aux petites molécules dirigées contre les récepteurs à activité tyrosine kinase, ces derniers étant spécifiquement (sur)exprimés dans les cellules cancéreuses et notamment les cellules des CBNPC.

LES RÉCEPTEURS DE CROISSANCE ANTI-ÉPITHÉLIAUX (EGFR)

La famille des EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) comprend l'HER1 (ErbB1),

l'HER2 (ErbB2), l'HER3 (ErbB3) et l'HER4 (ErbB4). Ces récepteurs tyrosines kinases présentent une structure moléculaire commune qui consiste en un domaine extracellulaire, une région transmembranaire et un domaine intracellulaire qui possède une activité tyrosine kinase responsable de la transduction du signal. L'EGF (Epidermal Growth Factor) et le TGF- α (Transforming Growth Factor- α) sont les deux principaux ligands de l'EGFR. Après fixation du ligand, il se produit une réaction en cascade qui induit la transcription de protéines impliquées dans les mécanismes de prolifération cellulaire, d'angiogenèse, d'anti-apoptose et de migration cellulaire (Fig. 2) (2).

L'expression de ces récepteurs est souvent anormale dans les cellules tumorales soit par surexpression, soit par mutation génique ou encore par stimulation anormale par leur ligand.

Deux petites molécules inhibitrices des tyrosines kinases ont montré de l'intérêt dans le traitement des CBNPC : gefitinib (Iressa[®]) et erlotinib (Tarceva[®]).

Le gefitinib est la première molécule à avoir montré une efficacité prometteuse dans le cancer pulmonaire avancé. A l'instar de l'erlotinib, ce médicament inhibe de façon réversible la transduction du signal EGFR via le blocage sélectif de la tyrosine kinase intracellulaire du récepteur EGFR. Dans l'étude IDEAL (3), 400 patients présentant un CBNPC de stade 3 ou 4 en échec d'une chimiothérapie à base de platine ont reçu du gefitinib 250 ou 500 mg/j en monothérapie. L'essai a montré une réponse radiologique dans 12 à 18% et une amélioration des symptômes dans 40 à 43% des cas sans différence significative entre les deux dosages. Par contre, l'association de gefitinib à la chimiothérapie (phase III) dans l'étude INTACT 1 (avec gemcitabine et cisplatine) (4) et INTACT 2 (avec paclitaxel et carboplatine) (5) n'a pas montré de bénéfice thérapeutique par rapport à la chimiothérapie seule. De plus, dans l'étude ISEL (6), le gefitinib en monothérapie (utilisé en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne) montrait une amélioration statistiquement significative du taux de réponse par rapport au placebo mais ne prolongeait pas la survie de manière significative. Cependant, en première ligne thérapeutique, des taux de réponse intéressants avec amélioration de la survie ont été obtenus dans une population très ciblée : des femmes non fumeuses souffrant d'un adénocarcinome de type bronchiolo-alvéolaire, surtout lors de mutations activatrices des tyrosines kinases au niveau du chromosome 7 (7, 8).

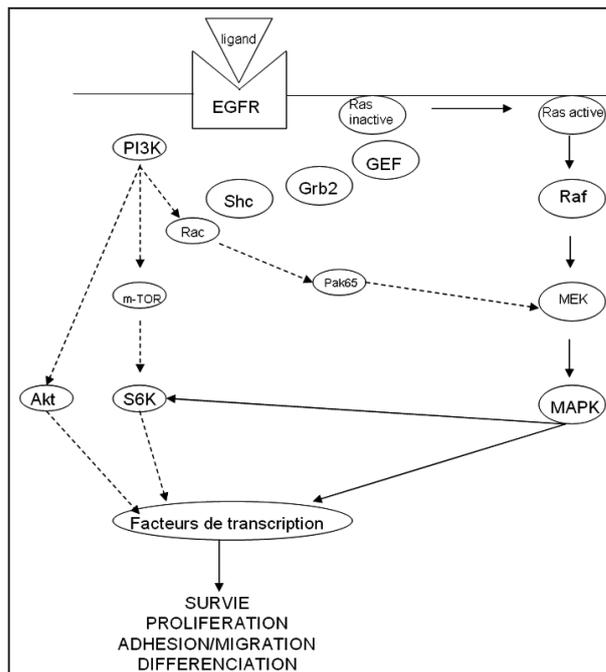


Figure 2. Schéma des voies d'aval de l'EGFR. Voie principale : flèches en continu. Voies accessoires : flèches en pointillé. GEF : Guanine nucleotide exchange factor; Grb2 : Growth factor receptor-bound protein 2; MAPK : Mitogen-activated protein Kinase; MEK : MAP/ERK kinase (MAP: Mitogen activated protein; ERK kinase : Extracellular signal regulated kinase); mTOR : mammalian Target Of Rapamycin; PAK65 : p21-Protein activated serine kinase p65 protein; PI3K : Phosphatidylinositol 3 phosphate; S6K : Ribosomal protein S6 Kinase; Shc : Src homology 2 domain containing.

De nombreuses études concernant l'erlotinib ont également été réalisées et ont confirmé son intérêt dans le traitement du CBNPC. Dans l'étude TRIBUTE (carboplatine-paclitaxel + erlotinib *versus* placebo) et l'étude TALENT (cisplatine-gemcitabine + erlotinib *versus* placebo), l'association chimiothérapie-erlotinib n'a pas montré de bénéfice en survie ni d'amélioration du taux de réponse sur la chimiothérapie seule (9, 10). Cependant, en monothérapie dans l'étude BR21 (11), l'erlotinib a montré une prolongation de la survie dans les CBNPC après première ou deuxième ligne de chimiothérapie. Ces résultats contrastent avec l'étude ISEL où le gefitinib ne prolonge pas la survie de manière significative. Des explications pourraient être avancées : l'erlotinib était donné à des doses plus proches du maximum toléré, les populations étudiées n'étaient pas complètement comparables ou ces drogues sont différentes tout simplement. Cette étude a permis l'enregistrement de l'erlotinib (Tarceva[®]) dans cette indication. La posologie recommandée dans le CBNPC est de 150 mg/jour.

Des analyses rétrospectives semblent mettre en évidence des facteurs prédictifs de bonne réponse à l'erlotinib, facteurs que notre patient ne rencontrait pas : le sexe féminin, le type asia-

tique, l'histologie (adénocarcinome) et le statut de non fumeur. Cela s'explique partiellement par la présence plus fréquente dans ces différents sous-groupes de mutations du gène ou du nombre de copies de l'EGFR qui favorisent la réponse thérapeutique (12-14).

Il existe à l'inverse, certaines mutations du gène codant l'EGFR, qui entraînent une résistance aux inhibiteurs de l'EGFR. Actuellement, des études s'intéressent à une nouvelle molécule, BIBW2992, un inhibiteur des tyrosines-kinases de deuxième génération, qui se lie de manière irréversible à l'EGFR et qui permettrait ainsi de récupérer des tumeurs ayant échappé aux premières générations de molécules inhibitrices des tyrosines kinases.

LES RÉCEPTEURS DE LA NÉOANGIOGÈNE

Au cours du développement tumoral, il existe un déséquilibre entre des facteurs pro- et anti-angiogéniques menant à la formation de néovaisseaux indispensables à la croissance tumorale. Il existe trois facteurs de croissance pro-angiogéniques principaux : VEGF (Vasculo-Endothelial Growth Factor), PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) et FGF (Fibroblast Growth Factor). Ces facteurs représentent ainsi une cible thérapeutique intéressante. Les petites molécules inhibitrices des tyrosines kinases dirigées contre le VEGFR ralentissent ou arrêtent la croissance tumorale mais apportent rarement une régression de la tumeur. Ce phénomène s'explique par le mécanisme d'action des molécules qui inhibe la croissance des nouveaux vaisseaux sanguins plutôt que de détruire les vaisseaux tumoraux existants.

Parmi ces molécules inhibitrices des tyrosines kinases, le sunitinib est actuellement en étude dans le traitement des tumeurs pulmonaires. Ainsi, dans une étude de phase II avec 63 patients en échec après une première ligne de chimiothérapie, 7 réponses partielles et 18 maladies stables pendant plus de 8 semaines ont été rapportées (15).

Malheureusement, bien que les thérapies anti-angiogéniques produisent initialement des réponses, celles-ci sont, la plupart du temps, transitoires. En effet, les cellules tumorales développent des chemins alternatifs afin d'assurer la vascularisation tumorale. Un risque serait l'activation et l'augmentation de l'invasivité tumorale à l'origine des métastases permettant à la tumeur d'accéder à la vascularisation des tissus sains sans obligation de néovascularisation (16).

Dans notre cas clinique, on peut supposer que l'évolution exceptionnelle du patient est due au

traitement par l'erlotinib et peut-être, bien que nous n'ayons actuellement pas la preuve de la prise du sunitinib, de l'association positive de deux molécules inhibitrices des tyrosines kinases, une à fonction anti-EGFR et l'autre à fonction anti-VEGFR.

CONCLUSION

Comme le montre clairement notre cas clinique, les thérapies ciblées avec les petites molécules inhibitrices des tyrosines kinases dans le cancer bronchique non à petites cellules semblent prometteuses. Elles sont notamment déjà validées pour l'erlotinib après échec d'une première ligne de chimiothérapie. Actuellement, les études se poursuivent afin d'augmenter l'arsenal thérapeutique et définir les meilleures cibles potentielles (par exemple des mutations). Le sunitinib, toujours en étude, pourrait apporter une amélioration dans la prise en charge de ces tumeurs, ainsi que les inhibiteurs des tyrosines kinases de deuxième génération qui permettraient de contrôler les tumeurs ayant échappés aux inhibiteurs de première ligne.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gennigens C, Sautois B, Rorive A, et al.— Actualités thérapeutiques en oncologie : l'essor des thérapeutiques ciblées. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 391-398.
2. Pao W, Miller VA.—Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer : current knowledge and future directions. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 2556-2568.
3. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, 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). *J Clin Oncol*, 2003, **21**, 2237-2246.
4. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, 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**, 777-784.
5. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al.— Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer : a phase III trial—INTACT II. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 785-794.
6. Thatcher N, Chang A, Parikh P, 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**, 1527-1536.
7. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, et al.— Phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer (IPASS). *Ann Oncol*, 2008, **19**, viii1-viii4, abstract LBA2.
8. Niho S, Kubota K, Goto K, et al.— First-line single agent treatment with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 64-69.

9. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al.— TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 5892-5899
10. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al.— Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 1545-1552.
11. Florescu M, Hasan B, Shepherd FA, et al.— Identifying patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) unlikely to benefit from erlotinib : an exploratory analysis of National Cancer of Institute of Canada Clinical Trials Group BR.21. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 3831-3837.
12. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, 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**, 2129-2139.
13. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al.— EGFR mutations in lung cancer : correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 2004, **304**, 1497-1500.
14. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, et al.— Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 5034-5042
15. Socinski MA, Novello S, Brahmer JR, et al.— Multi-center, phase II trial of sunitinib in previously treated, advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 650-656.
16. Bergers G, Hanahan D.— Modes of resistance to anti-angiogenic therapy. *Nature Rev Cancer*, 2008, **8**, 592-601.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr L. Bosquée, Service de Pneumologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.