




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



ENSEIGNEMENT PRATIQUE

Les inhibiteurs d'EGFR dans le cancer bronchique non à petites cellules : plus qu'hier et moins que demain

EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer: More than yesterday (but less than tomorrow)

A.B. Cortot

*Lowe Center for Thoracic Oncology, Dana Farber Cancer Institute,
44, Binney Street, D820, Boston, MA 02115, États-Unis*

Disponible sur Internet le 3 décembre 2010

MOTS CLÉS

Cancer bronchique non à petites cellules ;
Thérapeutiques moléculaires ciblées ;
EGFR ;
Géfitinib ;
Erlotinib ;
Cétuximab

KEYWORDS

Non Small Cell Lung Cancer;

Résumé Certaines des innovations thérapeutiques les plus marquantes en pneumologie au cours des dernières années incluent les traitements dits « ciblés » utilisés dans la lutte contre le cancer bronchique non à petites cellules. Parmi ces traitements, les inhibiteurs du récepteur de l'*Epidermal Growth Factor* (EGFR) occupent une place de choix. Qu'il s'agisse des inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du récepteur, géfitinib et erlotinib ou de l'anticorps monoclonal dirigé contre le domaine extracellulaire d'EGFR, le cétuximab, ces nouveaux médicaments sont appelés à occuper une place grandissante dans notre pharmacopée. Cette synthèse a pour but de détailler le rôle d'EGFR dans la cancérogenèse bronchique, d'exposer les principales approches thérapeutiques visant à en inhiber l'activité, d'en présenter les marqueurs d'activité ou de résistance et de discuter les principales études ayant évalué ces nouveaux traitements.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Molecular targeted agents represent a major breakthrough in the treatment of non-small cell lung cancer. Among these agents, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) inhibitors are probably the more important so far. Whether inhibition is obtained by targeting the tyrosine kinase of the receptor (gefitinib or erlotinib) or by using a monoclonal antibody

Adresse e-mail : alexis_cortot@dfci.harvard.edu

Molecular targeted agents;
EGFR;
Gefitinib;
Erlotinib;
Cetuximab

(cetuximab), the place of these treatments will increase in the next years. This article details the role of EGFR in lung carcinogenesis and the main therapeutic approaches used to inhibit EGFR activity. The results of the major clinical trials evaluating these agents are also discussed.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'arsenal thérapeutique du pneumologue face au cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) subit à l'heure actuelle un profond renouvellement grâce à l'avènement de traitements dits « ciblés ». Le ciblage en question se situe à deux niveaux. D'une part, il s'agit du ciblage d'une des propriétés spécifiques de la cellule cancéreuse (autosuffisance vis-à-vis des signaux de croissance, insensibilité aux signaux antiprolifératifs, résistance à l'apoptose, potentiel répliatif illimité, capacité d'angiogenèse et phénotype invasif et métastasant). En cela, les thérapeutiques moléculaires ciblées (TMC) se distinguent des agents de chimiothérapie « classique », dite cytotoxique, qui interviennent sur des propriétés communes à toutes les cellules, qu'elles soient cancéreuses ou normales, telles que la mitose ou la division cellulaire. D'autre part, le « ciblage » fait référence au mécanisme d'action de ces nouveaux médicaments, qui agissent habituellement sur une cible spécifique bien identifiée, souvent dérégulée dans la cellule cancéreuse, telle que la kinase Abl dans la leucémie myéloïde chronique ou le récepteur de l'*Epidermal Growth Factor* (EGFR) dans le CBNPC. Le CBNPC est d'ailleurs un bon exemple des espoirs et des limites des TMC. En effet, alors que plusieurs dizaines de molécules ont déjà été testées, seuls trois médicaments à l'heure actuelle ont reçu l'aval de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) dans cette indication : l'erlotinib, le géfitinib et le bévacizumab. L'inhibition de la voie EGFR apparaît néanmoins, à l'heure actuelle, comme le plus prometteur des axes d'innovation thérapeutique. Le fonctionnement de cette voie et le développement des principaux inhibiteurs d'EGFR sont présentés dans cette synthèse.

Le récepteur de l'*Epidermal Growth Factor*

L'EGFR appartient à la famille HER, qui est une famille de récepteurs transmembranaires possédant des caractéristiques communes : un domaine extracellulaire capable de servir de récepteur à différents ligands, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire porteur notamment d'une activité tyrosine kinase. Ce domaine tyrosine kinase permet de phosphoryler, et ainsi d'activer, d'autres molécules, qui peuvent être d'autres récepteurs de la famille HER ou des molécules dites « adaptatrices », qui sont la première étape d'une cascade appelée « signal de transduction » [1]. Ce signal de transduction est transmis via différentes voies, dites « de signalisation », qui aboutissent

à des effets favorisant ou limitant la prolifération cellulaire et/ou l'apoptose (mort cellulaire programmée) selon un équilibre subtil. Dans le cas d'une cellule cancéreuse, cet équilibre est rompu, favorisant les effets prolifératifs et antiapoptotiques. Les principales voies de signalisation activées par l'EGFR sont les voies PI3 Kinase-Akt et Stat, qui favorisent toutes deux la survie cellulaire, et la voie Ras-Raf-Mek-Erk (dite « voie des MAP kinases ») qui favorise la prolifération cellulaire [1] (Fig. 1).

La famille HER est composée de quatre membres, HER1 ou EGFR, HER2, HER3 (qui a la particularité de ne pas posséder de domaine tyrosine kinase) et HER4 [2]. EGFR en est le représentant principal et le mieux étudié. La sur-expression d'EGFR est observée, en immuno-histochimie, dans environ 40 à 80 % des CBNPC. L'amplification génique du gène *EGFR*, analysée par Fluorescent In Situ Hybridization (FISH), est retrouvée dans 40 à 50 % des cas. Il y a quelques années, des mutations du domaine tyrosine kinase d'EGFR ont été identifiées dans les CBNPC [3,4]. Environ 85 % de ces mutations surviennent dans deux « points chauds », à prévalence quasi égale : les délétions en cadre dans l'exon 19, emportant la séquence d'acides aminés leucine, arginine, acide glutamique, alanine (LREA) et les mutations ponctuelles de l'exon 21, aboutissant à une substitution d'un résidu leucine par un résidu arginine en position 858 (L858R) [5]. La fréquence des mutations *EGFR* dans le CBNPC est de l'ordre de 10 à 40 %. On les retrouve plus fréquemment chez les non-fumeurs (particulièrement chez

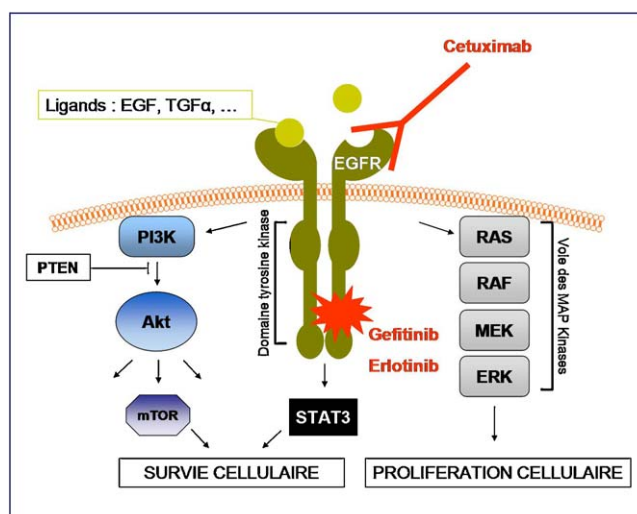


Figure 1. Représentation schématique d'*Epidermal Growth Factor* (EGFR) et des voies de signalisation sous-jacentes, ainsi que du mécanisme d'action des principaux inhibiteurs d'EGFR.

ceux qui n'ont pas été exposés au tabagisme passif [6]), les femmes, les patients porteurs d'adénocarcinome et les patients d'origine asiatique [5]. Ces mutations provoquent une activation permanente du récepteur aboutissant à un état de dépendance de la cellule cancéreuse envers EGFR (phénomène d'« addiction à l'oncogène »).

Inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'Epidermal Growth Factor

Géfitinib et erlotinib

En raison du rôle important qu'il joue dans la prolifération et la survie des cellules de CBNPC, l'EGFR a été assez tôt identifié comme une cible thérapeutique potentielle. Il existe deux façons d'inhiber l'EGFR : soit en utilisant des inhibiteurs compétitifs de l'ATP qui vont bloquer l'activité tyrosine kinase du récepteur, soit en utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre le domaine extracellulaire du récepteur (Fig. 1).

Les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase (ITK) d'EGFR développés les premiers furent le géfitinib (Iressa™) et l'erlotinib (Tarceva™). Il s'agit de médicaments oraux, spécifiques d'EGFR, appartenant à la classe des anilinoquinazolines. Les ITK agissent en se fixant de manière compétitive à la poche de fixation de l'ATP, ce qui provoque l'inactivation transitoire de l'activité tyrosine kinase (Fig. 1).

Les premières études de phase II ont évalué le géfitinib en monothérapie chez des patients présentant un CBNPC de stade IIIB ou IV ayant déjà reçu au moins une ligne (étude IDEAL 1), ou au moins deux lignes (étude IDEAL 2), de chimiothérapie [7,8]. Les résultats ont montré un taux de réponse prometteur (18,4% dans l'étude IDEAL 1, 11,8% dans l'étude IDEAL 2, pour une posologie de géfitinib de 250 mg/j), avec une toxicité modérée, principalement faite d'éruptions cutanées acnéiformes et de diarrhées. Le statut non fumeur, l'origine asiatique, le sexe féminin et le type histologique (adénocarcinome) semblaient alors associés à une meilleure réponse.

Les premières études de phase III suivant ces données encourageantes ont comparé ITK contre placebo, en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine en première ligne, chez des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique (études INTACT et TRIBUTE) [9–11]. Ces études n'ont pas montré de bénéfice en termes de survie. Ce résultat décevant est encore mal compris. Une des hypothèses avancées pour expliquer ce résultat est que l'arrêt de prolifération induit par les ITK empêche l'action des agents cytotoxiques, qui repose sur l'inhibition de la division cellulaire. En outre, l'analyse détaillée des résultats de ces études montre qu'il pourrait exister un bénéfice lié à l'association des ITK et de la chimiothérapie chez les patients dont la tumeur est porteuse d'une mutation *EGFR*. Plusieurs études évaluant une association d'ITK et chimiothérapie en première ligne sur une population « enrichie » en mutations *EGFR* sont actuellement en cours.

Deux grandes études randomisées de phase III contre placebo ont été menées chez des patients présentant un CBNPC localement avancé ou métastatique ayant déjà reçu une

ligne de chimiothérapie : l'étude BR.21 (erlotinib 150 mg/j contre placebo) [12] et l'étude ISEL (géfitinib 250 mg/j contre placebo) [13]. Les résultats de ces deux études étaient proches mais les conclusions furent opposées. Les taux de réponse étaient, respectivement, de 9% dans le bras erlotinib de l'étude BR.21 et de 8% dans le bras géfitinib de l'étude ISEL. Cependant, dans l'étude BR.21, l'erlotinib a permis une amélioration significative de la médiane de survie par rapport au placebo (6,7 contre 4,7 mois, *hazard ratio* 0,70; $p < 0,001$) et de la survie à un an (31 contre 22%; $p < 0,001$) (Tableau 1). L'étude ISEL, quant à elle, a montré un bénéfice de survie n'atteignant pas la significativité statistique (médiane de survie : 5,6 mois contre 5,1 mois; $p = 0,11$). Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer cette différence de résultats. Outre une différence d'efficacité intrinsèque entre ces deux molécules, on peut discuter un problème de posologie du géfitinib, puisque l'erlotinib fut utilisé à une posologie de 150 mg/j, ce qui équivaut à 600–700 mg/j de géfitinib. Le taux de toxicité observé dans le bras erlotinib, environ deux fois plus élevé que celui du bras géfitinib, plaide dans ce sens. Une autre hypothèse est la présence dans l'étude ISEL de patients présentant une maladie plus évolutive que dans l'étude BR.21, comme en témoigne le taux important de stabilisation de la maladie dans le bras placebo de l'étude BR.21 (27%). Les résultats de ces études ont cependant conduit à l'autorisation de mise sur le marché de l'erlotinib dans le traitement des CBNPC en deuxième ligne et au retrait du géfitinib dans cette indication.

Deux autres études de phase III ont relancé l'intérêt pour le géfitinib : les études INTEREST et IPASS. L'étude INTEREST est une étude de phase III comparant le géfitinib au docétaxel en deuxième ou troisième ligne de traitement chez des patients porteurs de CBNPC de stade IIIB ou IV [14]. Près de 1500 patients ont été aléatoirement répartis dans l'un des deux bras de traitement par géfitinib (250 mg/j) ou docétaxel (75 mg/m² toutes les trois semaines). L'objectif principal était de démontrer la non-infériorité, en termes de survie globale, du géfitinib par rapport au docétaxel sur la population per-protocole. Cet objectif a été atteint, avec un *hazard ratio* à 1,02 (IC 96% 0,90–1,15). L'analyse des effets secondaires était à l'avantage du géfitinib, avec notamment un taux d'effets secondaires liés au traitement de grade 3 ou 4 de 9% pour le géfitinib contre 41% pour le docétaxel. Aucun critère clinique ni moléculaire ne permettait de prédire un bénéfice de survie en faveur de l'un ou l'autre bras, à l'exception toutefois du sous-groupe de patients traités en troisième ligne, par rapport à ceux traités en deuxième ligne, qui bénéficiaient plus du docétaxel que du géfitinib. Il est intéressant de noter qu'un second critère de jugement principal avait été initialement défini, la survie globale sur la population porteuse d'une amplification du gène *EGFR*, mais les résultats étaient négatifs sur ce critère.

L'étude IPASS marque un tournant dans l'histoire des TMC dans le CBNPC. En effet, pour la première fois, une thérapie ciblée se montrait supérieure, en termes de survie sans progression, à la chimiothérapie (les précédents résultats positifs des TMC étaient obtenus contre placebo). De surcroît, cet avantage était observé en première ligne de traitement. Il s'agit d'un essai de phase III comparant le géfitinib (250 mg/j) à l'association de carboplatine (aire sous la courbe de 5 ou 6 mg/mL) et paclitaxel (200 mg/m²) toutes

les trois semaines, en première ligne de traitement, chez plus de 1200 patients porteurs d'un CBNPC de stade IIIB ou IV [15]. Les critères d'inclusion étaient assez sélectifs, puisque les patients inclus devaient avoir un adénocarcinome, être non-fumeurs ou anciens fumeurs « légers » (moins de dix paquets-années et sevrage depuis plus de 15 ans). De plus, tous les patients étaient asiatiques. Ces critères d'inclusion ont été choisis pour « enrichir » la population en mutations *EGFR* et ainsi augmenter la probabilité d'observer une non-infériorité du géfitinib par rapport à la chimiothérapie en termes de survie sans progression, critère principal de jugement. De fait, l'étude était positive, avec un *hazard ratio* de 0,74 (IC 95 % 0,65–0,85) en faveur du géfitinib (Tableau 1). En revanche, il n'existait pas de différence statistiquement significative sur la survie globale. Cependant, l'intérêt de cette étude réside aussi, voire surtout, dans l'analyse des sous-groupes de patients porteurs ou non d'une mutation *EGFR*. Le statut mutationnel *EGFR* de 437 tumeurs (35,9 %) a pu être évalué. Parmi elles, 261 tumeurs (56,1 %) présentaient une mutation *EGFR*. En présence d'une mutation *EGFR*, le bénéfice de survie sans progression du géfitinib par rapport à la chimiothérapie était majeur, avec un *hazard ratio* à 0,48 (IC 95 % 0,36–0,64). À l'inverse, en l'absence de mutation *EGFR*, on observe un bénéfice de survie sans progression en faveur de la chimiothérapie par rapport au géfitinib, avec un *hazard ratio* à 2,85 (IC 95 % 2,05–3,98). Ces résultats sont donc clairement en faveur de l'utilisation du géfitinib dès la première ligne chez les patients porteurs d'une mutation *EGFR*, indication récemment validée par l'EMA. Ils soulignent aussi la supériorité des critères moléculaires sur les critères cliniques dans le choix des patients bénéficiant des ITK, puisqu'il est important de rappeler que tous les patients inclus dans cette étude présentaient des critères cliniques de bonne réponse aux ITK (patients asiatiques, non ou « petits » fumeurs, avec adénocarcinome) mais que seuls ceux porteurs d'une mutation *EGFR* en ont tiré un bénéfice de survie. La caractérisation

moléculaire de la tumeur s'avère donc dorénavant incontournable.

À cet égard, l'étude de Rosell et al., parue récemment, est intéressante à deux titres [16]. D'une part, elle a démontré la faisabilité de la détection des mutations *EGFR* à large échelle. Plus de 2100 patients porteurs d'un CBNPC de stade IIIB ou IV, issus de 129 centres espagnols, ont bénéficié d'une analyse prospective du statut mutationnel d'*EGFR*, réalisée dans un même laboratoire durant une période d'un peu plus de trois ans [16]. Le taux de mutations était de 16,6 %, ce qui est légèrement plus élevé que dans la plupart des précédentes séries européennes ou américaines. Les mutations étaient plus fréquentes chez les femmes, les non-fumeurs et les patients porteurs d'un adénocarcinome. On note que le taux de mutations dans les carcinomes à grandes cellules s'élevait à 11,5 %. D'autre part, cette étude a permis d'évaluer la réponse à l'erlotinib en première ou seconde ligne chez les patients porteurs d'une mutation *EGFR*. Deux cent dix-sept patients ont reçu ce traitement. Le taux de réponse globale était de 70,6 %, très proche de celui observé dans l'étude IPASS chez les patients porteurs de la mutation (71,2 %). La médiane de survie sans progression était de 14 mois (9,5 mois chez les patients porteurs de la mutation dans l'étude IPASS) et celle de survie globale était de 27 mois (donnée non disponible pour l'étude IPASS). Le bénéfice de survie sans progression lié à l'erlotinib était similaire pour les patients traités en première ligne par rapport à ceux traités en seconde ligne mais il était plus important pour les patients présentant une mutation de type « délétion dans l'exon 19 » comparé à ceux présentant la substitution L858R. Au total, bien que cette étude n'ait pas de groupe témoin, elle plaide en faveur de l'efficacité de l'erlotinib dès la première ligne de traitement chez les patients porteurs d'une mutation *EGFR*.

D'autres études corroborent ces résultats. L'essai First-SIGNAL, reprenant le même schéma et les mêmes critères de sélection que l'étude IPASS, a montré une amélioration de

Tableau 1 Résultats des principales études randomisées de phase III ayant évalué un inhibiteur d'EGFR.

Étude	Indication	Schéma	Médiane SSP Hazard Ratio	Médiane SG Hazard Ratio
BR.21 Shepherd et al. <i>n</i> = 731 [12]	2 ^e ou 3 ^e ligne	Erlotinib contre placebo	2,2 contre 1,8 mois HR 0,61 ^a	6,7 contre 4,7 mois HR 0,70 ^{a,b}
IPASS Mok et al. <i>n</i> = 1217 [15]	1 ^{re} ligne	Géfitinib contre CT	5,7 contre 5,8 mois HR 0,74 ^{a,b} Patients <i>EGFR</i> mut + : HR 0,48 ^a Patients <i>EGFR</i> mut – : HR 2,85 ^a	18,8 contre 17,4 mois HR 0,90
SATURN Cappuzzo et al. <i>n</i> = 889 [21]	Entretien après CT	Erlotinib contre placebo	12,3 contre 11,1 sem. HR 0,71 ^{a,b}	12 contre 11 mois HR 0,81 ^a
FLEX Pirker et al. <i>n</i> = 1125 [25]	1 ^{re} ligne puis entretien	Cétuximab + CT contre CT	4,8 contre 4,8 mois HR 0,94	11,3 contre 10,1 mois HR 0,87 ^{a,b}

SSP : survie sans progression ; SG : survie globale ; CT : chimiothérapie ; ND : non disponible ; sem. : semaine.

^a *p* < 0,05.

^b Critère principal de jugement.

la survie sans progression sur la population globale en faveur du bras géfitinib par rapport à une chimiothérapie par cisplatine et gemcitabine, avec un *hazard ratio* à 0,74 (IC 95 % 0,58–0,94; $p=0,006$) [17]. L'essai japonais WJOG3405 a comparé le géfitinib à une chimiothérapie par cisplatine et docétaxel chez 177 patients porteurs d'une mutation *EGFR*, et a mis en évidence un allongement de la survie sans progression en faveur du géfitinib, avec un *hazard ratio* à 0,49 (IC 95 % 0,33–0,71; $p<0,0001$) [18]. Sur le même schéma, un autre essai japonais (NEJ002) a comparé le géfitinib à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel chez 200 patients porteurs d'une mutation *EGFR* [19]. L'essai a été arrêté prématurément après qu'une analyse intermédiaire a montré un bénéfice en termes de survie sans progression en faveur du géfitinib (10,4 contre 5,5 mois, *hazard ratio* 0,35; $p<0,001$) [19].

Avenir des inhibiteurs de tyrosine kinase anti récepteur de l'*Epidermal Growth Factor*

Actuellement, le géfitinib peut être prescrit quelle que soit la ligne de traitement, en présence d'une mutation activatrice d'*EGFR*, et l'erlotinib ne peut être prescrit qu'à partir de la seconde ligne de traitement, sans restriction liée à la présence d'une mutation *EGFR*. Néanmoins, d'autres indications ou modalités de traitement sont en cours d'évaluation. Comme déjà évoqué, l'association d'un ITK avec la chimiothérapie est de nouveau à l'étude, malgré les résultats négatifs des premiers essais de phase III, en ciblant cette fois une population « enrichie » en mutations *EGFR*.

Autre association en cours d'évaluation: ITK et antiangiogéniques. L'étude BeTa Lung est une étude randomisée de phase III qui a comparé l'association d'erlotinib et bévécizumab à l'erlotinib seul, en seconde ligne de traitement [20]. L'étude était négative sur le critère principal de jugement, la survie globale, mais positive sur la survie sans progression. Les données moléculaires récemment dévoilées ne permettent pas d'identifier de biomarqueurs prédictifs du bénéfice lié à cette association.

Deux études randomisées de phase III ont souligné l'intérêt d'un traitement d'entretien (*maintenance* en anglais) à base d'erlotinib. Dans l'étude SATURN, 1949 patients atteints de CBNPC de stade IIIB/IV recevaient en première ligne quatre cycles de chimiothérapie à base de sels de platine [21]. En l'absence de progression tumorale ou de toxicité majeure ($n=889$), les patients étaient randomisés entre un traitement par erlotinib ou par placebo jusqu'à progression. L'étude était positive sur la survie sans progression, critère principal de jugement (*hazard ratio* 0,71; IC 95 % 0,62–0,82), et sur la survie globale (*hazard ratio* 0,81; IC 95 % 0,70–0,95) (Tableau 1). Plus de 20% des patients du groupe placebo ont reçu de l'erlotinib en seconde ligne, ce qui explique probablement l'atténuation du bénéfice en termes de survie globale. L'analyse des marqueurs moléculaires montrait que le bénéfice de survie globale existait en l'absence de mutation *EGFR*, alors que, curieusement, la présence d'une mutation *EGFR* n'était pas prédictive de ce bénéfice. Cela était dû, d'une part, au faible effectif de patients porteurs d'une mutation ($n=49$) et, d'autre part, à la forte proportion de patients ayant reçu de l'erlotinib en seconde ligne parmi les patients porteurs d'une muta-

tion [21]. L'étude ATLAS a évalué, sur le même schéma, un traitement d'entretien par bévécizumab et erlotinib contre bévécizumab et placebo [22]. L'étude était positive sur la survie sans progression, critère principal de jugement (*hazard ratio* 0,72; IC 95 % 0,59–0,88), mais pas sur la survie globale.

D'autres indications des ITK sont à l'étude, notamment en situation adjuvante, mais les résultats de ces essais sont encore en attente. Enfin, il faut signaler qu'une nouvelle génération d'ITK « multi-cibles », capables d'inhiber plusieurs kinases à la fois (par exemple, *EGFR* et *VEGFR*), est actuellement en cours de développement.

Anticorps monoclonaux anti récepteur de l'*Epidermal Growth Factor*

Le cétuximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le domaine extracellulaire d'*EGFR*. La liaison de l'anticorps au récepteur empêche, d'une part, la liaison des ligands et, d'autre part, la dimérisation du récepteur, et donc son activation (Fig. 1). Le complexe anticorps-récepteur est alors internalisé et dégradé. À ce mécanisme d'action direct du cétuximab s'ajoute par ailleurs le déclenchement d'une réaction de cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) observée sur les modèles *in vitro*. Les études précliniques ont montré que le cétuximab limite la prolifération cellulaire de diverses lignées cellulaires de cancer bronchique (avec ou sans mutation *EGFR*) et potentialise l'effet de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Par ailleurs, plusieurs essais de phase III ont démontré l'efficacité du cétuximab chez les patients porteurs de cancer colorectal et de cancer ORL.

Dans le CBNPC, les principales données actuelles concernant l'utilisation du cétuximab en association avec la chimiothérapie. Deux études randomisées de phase II ont initialement comparé un traitement par chimiothérapie à base de sels de platine avec ou sans cétuximab, et ont montré une toxicité modérée du cétuximab et des résultats encourageants, en termes de survie, de l'association de cétuximab et chimiothérapie [23,24]. L'essai FLEX, vaste étude de phase III ($n=1125$), comparant un doublet de cisplatine et vinorelbine avec cétuximab ou placebo chez des patients de stade IIIB/IV ayant une expression tumorale d'*EGFR*, a démontré un bénéfice significatif sur la survie globale, critère principal de jugement, dans le groupe recevant le cétuximab (11,3 contre 10,1 mois, *hazard ratio* 0,871; IC 95 % 0,76–0,99) [25]. Il n'a pas été observé de différence significative sur la survie sans progression (Tableau 1). Le taux de neutropénies fébriles était légèrement plus élevé dans le bras cétuximab. Une autre étude de phase III, plus petite et utilisant un doublet à base de carboplatine et de taxane (étude BMS-099, $n=575$), a montré une tendance non significative en faveur du bras cétuximab sur la survie globale et la survie sans progression [26]. Une méta-analyse de ces quatre essais présentée récemment a conclu à un bénéfice significatif de l'ajout du cétuximab à la chimiothérapie, tant sur la survie sans progression que sur la survie globale [27]. L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) a récemment intégré le cétuximab parmi les options thérapeutiques en première ligne des CBNPC de stade IIIB/IV.

Néanmoins, ni l'EMA ni la FDA n'ont pour l'instant autorisé sa commercialisation dans cette indication.

Résistance aux traitements anti récepteur de l'*Epidermal Growth Factor*

Si les TMC, notamment celles visant la voie EGFR, représentent un réel bouleversement dans le traitement du CBNPC, elles ne sont pas pour autant une panacée. Ainsi, malgré les résultats encourageants, parfois même spectaculaires, observés avec le géfitinib ou l'erlotinib, tous les patients rechutent inéluctablement, parfois plusieurs années après le début du traitement. Comprendre les mécanismes de cette résistance « acquise » ou « secondaire » est un enjeu important qui conditionne le développement d'approches thérapeutiques adaptées. Afin d'harmoniser les études sur ce thème, un groupe d'experts a récemment proposé des critères pour définir les cas de résistance acquise :

- avoir été traité par un ITK anti-EGFR ;
- être porteur d'une tumeur avec mutation *EGFR* conférant une sensibilité aux ITK, ou avoir bénéficié d'un contrôle de la maladie durable (plus de six mois) sous ITK ;
- avoir présenté une progression tumorale sous ITK [28].

À l'heure actuelle, deux principaux mécanismes de résistance acquise aux ITK anti-EGFR ont été identifiés : les mutations acquises, dites « de résistance » d'*EGFR*, d'une part, et l'activation de voies de signalisation alternes, d'autre part. La principale mutation de résistance acquise est la mutation T790M, qui correspond à la substitution d'un résidu thréonine par un résidu méthionine [29]. Cette mutation provoque un changement d'affinité du récepteur pour les ITK, d'une part, et pour l'ATP, d'autre part. Par rapport à un récepteur porteur uniquement d'une mutation activatrice, la présence de la mutation de résistance T790M provoque la diminution de l'affinité du récepteur pour les ITK (on rappelle que le géfitinib et l'erlotinib sont des inhibiteurs compétitifs et réversibles de l'ATP), et l'augmentation de l'affinité du récepteur pour l'ATP. Ainsi, le récepteur « résistant » se lie beaucoup plus facilement à l'ATP qu'aux ITK, ce qui permet l'activation des voies de signalisation sous-jacentes [30]. La mutation T790M est en cause dans 50 % des cas de résistance acquise à l'erlotinib ou au géfitinib. Des ITK anti-EGFR de seconde génération ont été développés pour surmonter ce mécanisme de résistance. Il s'agit d'ITK dits « irréversibles » qui se lient de façon définitive au récepteur, entraînant l'internalisation et la dégradation du récepteur. Plusieurs ITK irréversibles ont été développés, notamment HKI 272, PF00299804 et BIBW 2992. Dans les modèles précliniques, ces ITK se sont révélés efficaces sur les lignées cellulaires porteuses d'une mutation activatrice et de la mutation T790M. Cependant, les premiers essais cliniques montrent des résultats modestes et une toxicité un peu accrue par rapport au géfitinib ou à l'erlotinib. Les causes de ce relatif échec ne sont pas encore bien comprises mais il se peut que les concentrations nécessaires pour obtenir une inhibition suffisante de la prolifération cellulaire ne soient pas atteintes chez l'homme. La chronologie du traitement par ces ITK irréversibles reste également à déterminer, entre un traitement en première ligne, visant à empêcher l'apparition de la mutation T790M

ou un traitement après échappement aux ITK réversibles, destiné à traiter les cellules ayant déjà acquis cette mutation.

Les autres mécanismes de résistance acquise concernent principalement l'activation de voies de signalisation alternes. L'activation de la voie Met-HER3 en est le meilleur exemple. Cette activation est en fait due à l'amplification du gène *Met*, qui code pour un récepteur tyrosine kinase dont le ligand est l'*Hepatocyte Growth Factor* (HGF) [31]. Le récepteur Met active alors HER3, qui est lui-même capable d'activer la voie PI3 kinase–Akt–mTOR, l'une des voies majeures sous-jacentes à EGFR. L'EGFR est ainsi court-circuité, rendant les ITK anti-EGFR inefficaces. En revanche, l'association d'un inhibiteur de Met et d'un inhibiteur d'EGFR permet, dans les modèles précliniques, de surmonter ce mécanisme de résistance et est actuellement en cours d'évaluation clinique. On note, par ailleurs, qu'un mécanisme de résistance très proche a également été décrit, qui passe par la surexpression de l'HGF activant ainsi le récepteur Met.

À côté de ces résistances acquises (survenant après échappement à un traitement par ITK réversibles), il est nécessaire de rappeler qu'il existe également des résistances primaires, c'est-à-dire avant tout traitement par ITK. Certains des mécanismes moléculaires associés à ces résistances primaires sont connus, tels que les mutations *Kras*. *Kras* est un transmetteur et un amplificateur du signal de transduction intracellulaire, qui se trouve à l'origine de la voie des MAP kinases, l'une des principales voies de signalisation d'EGFR. Les mutations *Kras* sont détectées dans environ 15–20 % des cas de CBNPC, avec une plus grande proportion chez les fumeurs et dans les adénocarcinomes. Il est exceptionnel qu'une mutation *Kras* soit concomitante d'une mutation *EGFR*. La valeur pronostique de la mutation *Kras* est encore débattue. Plusieurs études ont montré que la présence d'une mutation *Kras* est associée à l'absence de réponse au géfitinib ou à l'erlotinib [32]. En revanche, la valeur prédictive, en termes de survie, d'une mutation *Kras* chez les patients traités par ITK, n'est pas encore complètement établie. Les études BR.21 ou SATURN n'ont pas mis en évidence, en analyse multivariée, de différence significative sur la survie en fonction du statut mutationnel *Kras*. Les données de l'étude IPASS sur ce point précis ne sont pas encore connues. En ce qui concerne le cétuximab, il a été démontré que les mutations *Kras* sont associées à l'absence de bénéfice de survie lié au cétuximab dans le cancer colorectal, mais pas dans le CBNPC.

Conclusion

La dernière décennie marque un virage important dans le traitement du CBNPC avec, d'une part, l'émergence d'une nouvelle génération de médicaments ciblant spécifiquement une ou plusieurs propriétés intrinsèques de la cellule cancéreuse via l'inhibition élective d'un acteur clé de la cancérogenèse, tel qu'EGFR, et, d'autre part, l'irruption de la biologie moléculaire dans la prise de décision thérapeutique. Nul doute que ces deux tendances sont appelées à s'amplifier à l'avenir. Ainsi, plusieurs dizaines de nouvelles molécules sont en cours de développement dans les *pipelines* industriels et l'utilisation des marqueurs moléculaires

déborde déjà le strict cadre des TMC pour envahir celui de la chimiothérapie, comme par exemple pour ERCC1 et le cisplatine, ou la thymidylate synthase et le pémétréxed. La maîtrise de ces nouveaux concepts est rendue difficile par la complexité et la rapidité d'évolution des données mais il s'agit là d'un enjeu important afin d'aborder au mieux une nouvelle décennie d'innovations thérapeutiques.

Conflit d'intérêt

Alexis Cortot est bénéficiaire d'une bourse de mobilité délivrée par le Collège des enseignants en pneumologie en partenariat avec Astra-Zeneca, qui commercialise l'Iressa™ (géfitinib).

Références

- [1] Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer. Signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* 2001;37:S3–8.
- [2] Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature* 2001;411:355–65.
- [3] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, 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;350:2129–39.
- [4] Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497–500.
- [5] Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:339–46.
- [6] Lee YJ, Cho BC, Jee SH, Moon JW, Kim SK, Chang J, et al. Impact of environmental tobacco smoke on the incidence of mutations in epidermal growth factor receptor gene in never-smoker patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:487–92.
- [7] Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, 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;21:2237–46 [corrected].
- [8] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch Jr TJ, Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2149–58.
- [9] Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, 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;22:777–84.
- [10] Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22:785–94.
- [11] Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5892–9.
- [12] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–32.
- [13] Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, 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;366:1527–37.
- [14] Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809–18.
- [15] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947–57.
- [16] Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361:958–67.
- [17] Lee JS, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HT, Han JY, et al. A randomized phase III study of gefitinib (IRESSA™) versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung. In: World Conference on Lung Cancer. 2009.
- [18] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121–8.
- [19] Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Saijo Y, et al. A randomized phase III study comparing gefitinib with carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) for the first-line treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with sensitive EGFR mutations: NEJ002 study. *Eur J Cancer* 2009;7:6.
- [20] Hainsworth J, Herbst R. A phase III, multicenter placebo-controlled, double blind, randomized clinical trial to evaluate the efficacy of bevacizumab (Avastin®) in combination with erlotinib (Tarceva®) compared with erlotinib alone for the treatment of advanced non-small cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2008;3:302.
- [21] Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Szczesna A, Juhász E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11:521–9.
- [22] Miller VA, O'Connor P, Soh C, Kabbinnar F, for the AL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Meeting Abstracts* 2009; 27: LBA8002.
- [23] Butts CA, Bodkin D, Middleman EL, Englund CW, Ellison D, Alam Y, et al. Randomized phase II study of gemcitabine plus cisplatin or carboplatin, with or without cetuximab, as first-line therapy for patients with advanced or metastatic non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5777–84 [corrected].
- [24] Rosell R, Robinet G, Szczesna A, Ramlau R, Constenla M, Mennecier BC, et al. Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2008;19:362–9.
- [25] Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525–31.
- [26] Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, Heim W, Hermann RC, et al. Overall survival (os) results from the phase III trial

- BMS 099: cetuximab + taxane/carboplatin as 1st-line treatment for advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2008;3:S305.
- [27] Thatcher N, Lynch TJ, Butts C, Rosell R, Shepherd F, Pujol JL, et al. Cetuximab plus platinum-based chemotherapy as 1st line treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of randomized phase II/III trials. *J Thorac Oncol* 2009;4:S297.
- [28] Jackman D, Pao W, Riely GJ, Engelman JA, Kris MG, Janne PA, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:357–60.
- [29] Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352:786–92.
- [30] Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, Woo MS, Greulich H, Wong KK, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:2070–5.
- [31] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;316:1039–43.
- [32] Riely GJ, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:201–5.