Rôle de l'EGFR dans le cancer pulmonaire non à petites cellules

Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 1096-101

S. Peters
D. C. Betticher

Dr Solange Peters
Centre pluridisciplinaire d'oncologie
CHUV, 1011 Lausanne

Pr Daniel C. Betticher
Service d'oncologie
Hôpital cantonal de Fribourg
1708 Fribourg

Le récepteur EGFR est exprimé par la plupart des cancers pulmonaires non à petites cellules (NSCLC). Son importance relative dans la carcinogénèse et la progression tumorale semble varier grandement parmi les NSCLC. Deux molécules ayant pour cible l'EGFR, au mode d'action distinct, sont couramment utilisées dans le traitement des NSCLC métastatiques. Le cétuximab, un anticorps monoclonal dirigé contre la partie extracellulaire du récepteur, engendre une amélioration modérée de la survie en association à une chimiothérapie classique de première ligne. L'erlotinib, petite molécule inhibitrice de la tyrosine-kinase de l'EGFR, est quant à lui utilisé seul en deuxième ou troisième ligne. Les facteurs prédictifs d'efficacité de ces nouveaux traitements font l'objet d'une recherche intense afin de permettre une meilleure sélection des patients susceptibles de bénéficier d'une telle stratégie.

About EGFR role in non small cell lung carcinoma
EGFR receptor is expressed on most of the non small cell lung carcinoma (NSCLC) cells. Its relative importance in oncogenesis and tumour progression seems to greatly vary among NSCLC. Two molecules targeting differently EGFR are currently used for the treatment of metastatic NSCLC. cetuximab, a monoclonal antibody directed against the extracellular domain of the receptor, leads to a moderate survival benefit when associated with standard first-line chemotherapy. Erlotinib, a small EGFR tyrosine-kinase inhibitor molecule is used in 2nd or 3rd treatment line. Predictive factors for efficiency of these new treatments are subjects of intense research, in order to allow a better selection of the patients who could benefit from such a strategy.

CANCER PULMONAIRE NON À PETITES CELLULES

Le cancer pulmonaire touche 53 personnes/100 000/an en Europe, représentant plus de 3600 nouveaux cas par année en Suisse.[1] Près de la moitié de ces cancers sont diagnostiqués avant l'âge de 65 ans, et la très grande majorité restent secondaires à l'exposition au tabac.

Le cancer pulmonaire non à petites cellules (NSCLC) représente de nos jours 85% des cancers pulmonaires primaires, alors que les cancers à petites cellules, en diminution, n'en représentent plus que 15%. Les sous-types les plus fréquemment rencontrés sont, dans l'ordre décroissant, les adénocarcinomes (40-60%), les carcinomes épidermoïdes (30-40%) et les carcinomes à grandes cellules (10%).

TRAITEMENT DU CANCER PULMONAIRE NON À PETITES CELLULES

Face à de fortes avancées, notamment en termes de sécurité dans les techniques chirurgicales et de précision du *staging* tumoral (*endobronchial ultrasound* – EBUS et PET-CT) durant ces vingt dernières années, l'amélioration de la survie globale des patients s'est avérée faible, mais réelle.[2] La chimiothérapie reste un élément important du traitement. Elle est administrée comme traitement adjuvant ou parfois néoadjuvant (préopératoire) pour les stades II-IIIA, au sein d'un traitement multimodal incluant de la radiothérapie pour les stades localement avancés IIIA ou IIIB, ou encore seule pour les maladies métastatiques.

Pour les maladies disséminées (stade IV), les recommandations de traitement préconisent une bithérapie avec un sel de platine en première ligne, et éventuellement la poursuite du traitement par une deuxième ligne en monothérapie à la récidive, si l'état général du patient le permet. Il n'est pas formellement prouvé qu'une troisième ligne de chimiothérapie ait sa place, au vu du faible taux de réponse à la première (20-35%) et à la deuxième ligne (5-15%), de la toxicité des traitements et de l'évolution rapidement fatale de ces cancers.[3]

Plusieurs nouvelles molécules, ciblant la prolifération cellulaire et/ou l'angiogénèse ont été récemment testées, dont l'efficacité modeste permet néanmoins d'entrevoir une nouvelle approche globale de cette pathologie. En effet, ces nouveaux traitements dépassent la perspective classique chimio- ou radiothérapeuthique de blocage de la réplication cellulaire au niveau de l'ADN et de sa machinerie, en ciblant les mécanismes de signalisation intracellulaire, les connexions paracrines intercellulaires ou encore le micro-environnement tumoral.

BIOLOGIE DU RÉCEPTEUR EGFR

La majorité des tumeurs épithéliales sont caractérisées par une activation fonctionnelle de facteurs de croissance agissant sur des récepteurs de la famille EGFR *(epidermal growth factor receptor)*. L'EGFR est un récepteur transmembranaire de type tyrosine-kinase, membre d'une famille de quatre protéines structurellement apparentées. A ce jour, plusieurs ligands du récepteur EGFR ont été identifiés, permettant son activation, sa dimérisation, aboutissant finalement à l'autophosphorylation de son extrémité intracellulaire. Cette modification biochimique est à la base d'une cascade de signalisations intracellulaires, régulant la prolifération tumorale, sa capacité d'invasion locale et à distance, sa résistance à l'apoptose ainsi que sa néo-angiogénèse (figure 1).[4]

Les premières données publiées évaluant la possibilité d'inhiber la fonction du récepteur EGFR dans les cancers humains datent de 1984.[5]

Depuis lors, plusieurs molécules inhibitrices de l'EGFR, distinctes dans leur structure et leur fonction, ont été testées cliniquement. Cet article se focalisera sur deux d'entre elles, le cétuximab et l'erlotinib, commercialisées dans plusieurs indications oncologiques. Le cétuximab trouve sa place dans la prise en charge du cancer colorectal et ORL, ainsi que, récemment, pulmonaire alors que l'erlotinib est prescrit pour les cancers pulmonaires et pancréatiques.

MÉCANISMES D'ACTION DU CÉTUXIMAB ET DE L'ERLOTINIB

Ces deux molécules agissent de façon distincte au niveau du récepteur EGFR.

L'*erlotinib* entre en compétition avec l'adénosine triphosphate (ATP) au niveau de sa liaison au domaine catalytique de la tyrosine kinase. De ce fait, il inhibe l'autophosphorylation et l'ensemble de la signalisation en aval.

Le *cétuximab* est un anticorps monoclonal chimérique (IgG1 homme-souris) qui se lie de manière sélective au domaine extracellulaire du récepteur EGFR dans sa configuration inactive. Il génère une inhibition compétitive de la liaison du ligand naturel par occlusion de son site spécifique. Il en résulte un verrouillage du récepteur ne permettant plus l'approche du ligand naturel (figure 2).

Les modes d'action du cétuximab et de l'erlotinib ne sont donc pas totalement superposables. Une différence majeure pourrait résider dans la capacité du cétuximab d'induire une réponse immunitaire anti-tumorale chez le patient. Un mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendante

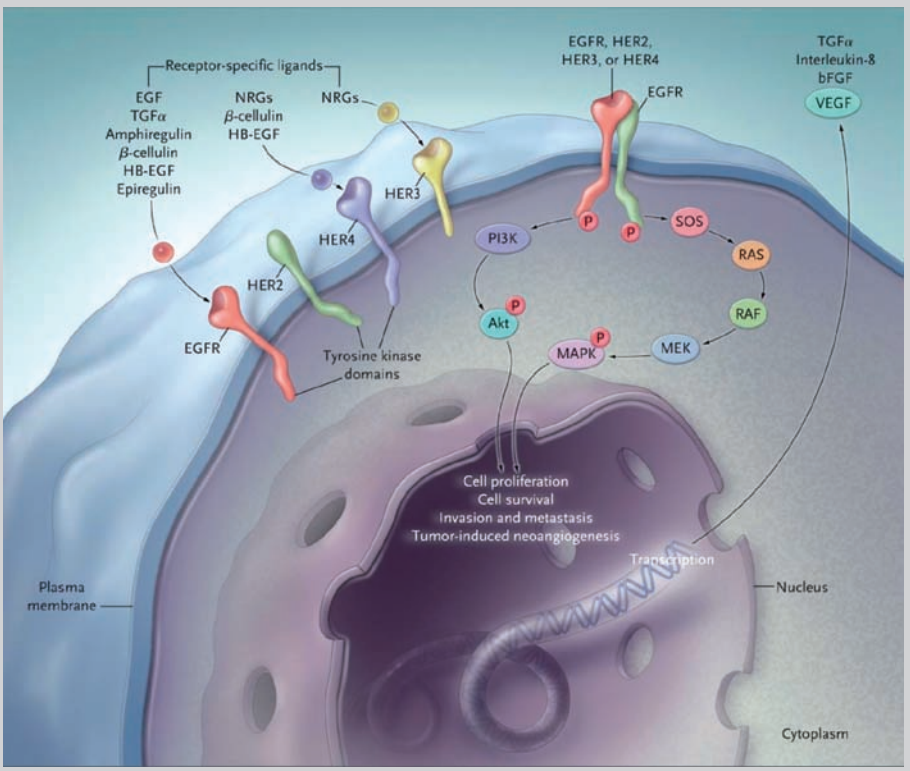

Figure 1. Récepteurs : EGFR (HER-1), HER-2, HER-3 et HER-4
Copyright© (2008) Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

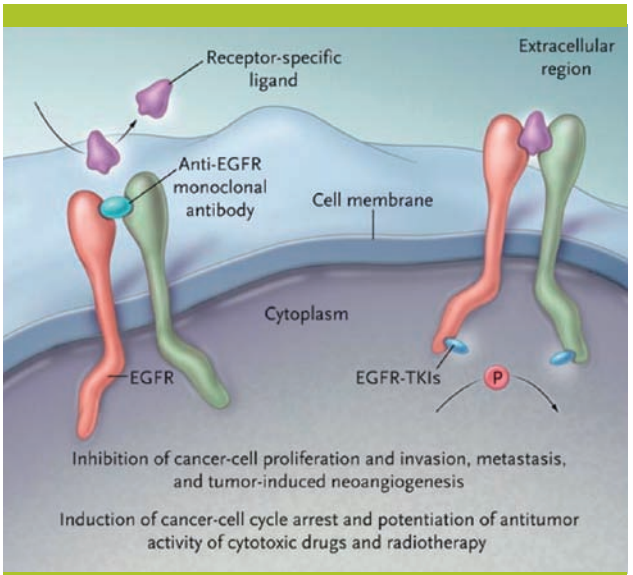

Figure 2. Molécules inhibitrices du récepteur EGFR
Copyright © (2008) Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

du cétuximab (*antibody-dependent cell mediated cytotoxicity* – ADCC) contribue probablement à une partie importante de son activité anti-tumorale. De plus, le cétuximab peut induire une internalisation du récepteur EGFR et augmenter ainsi son taux de dégradation (figure 3).

EGFR ET CANCER PULMONAIRE NON À PETITES CELLULES

Le récepteur EGFR est exprimé sur la plupart des cellules des NSCLC (40-85% selon les séries)[6,7] lorsqu'on révèle sa présence en surface des cellules par immunohistochimie, examen de nos jours mal standardisé.[8]

D'autres méthodes servant à caractériser l'expression de l'EGFR sont actuellement utilisées en recherche clinique. D'une part l'amplification du gène codant pour l'EGFR peut être mesurée au niveau nucléaire par FISH. Cette surexpression semble être relevée seulement dans environ 30% des cancers épidermoïdes, et rarement (environ 15%) des adénocarcinomes.[9,10]

Le domaine tyrosine-kinase peut présenter quant à lui des mutations au sein de son domaine catalytique, avec pour conséquence une auto-activation constitutive dans 10-40% des adénocarcinomes, et seulement rarement dans d'autres histologies.[4,11] La fréquence de ces mutations semble être significativement accrue chez les patients non-fumeurs, les Asiatiques (30-50% contre environ 10-15% des Caucasiens)[12] et les femmes.

L'importance relative de ce récepteur EGFR dans la carcinogénèse et la progression tumorale semble varier parmi les NSCLC. Les mutations activatrices du gène K-RAS, une GTPase jouant un rôle central dans la transduction du signal en aval du récepteur EGFR, sont présentes dans environ 10-15% des NSCLC et ne semblent presque jamais coexister avec les mutations de l'EGFR.

CÉTUXIMAB ET CANCER PULMONAIRE NON À PETITES CELLULES

Le cétuximab s'administre une fois par semaine par voie intraveineuse. Sa toxicité consiste principalement en un rash acnéiforme touchant les deux tiers des patients, invalidant chez environ 10% d'entre eux. Les caractéristiques histologiques du rash diffèrent de celles de l'acné

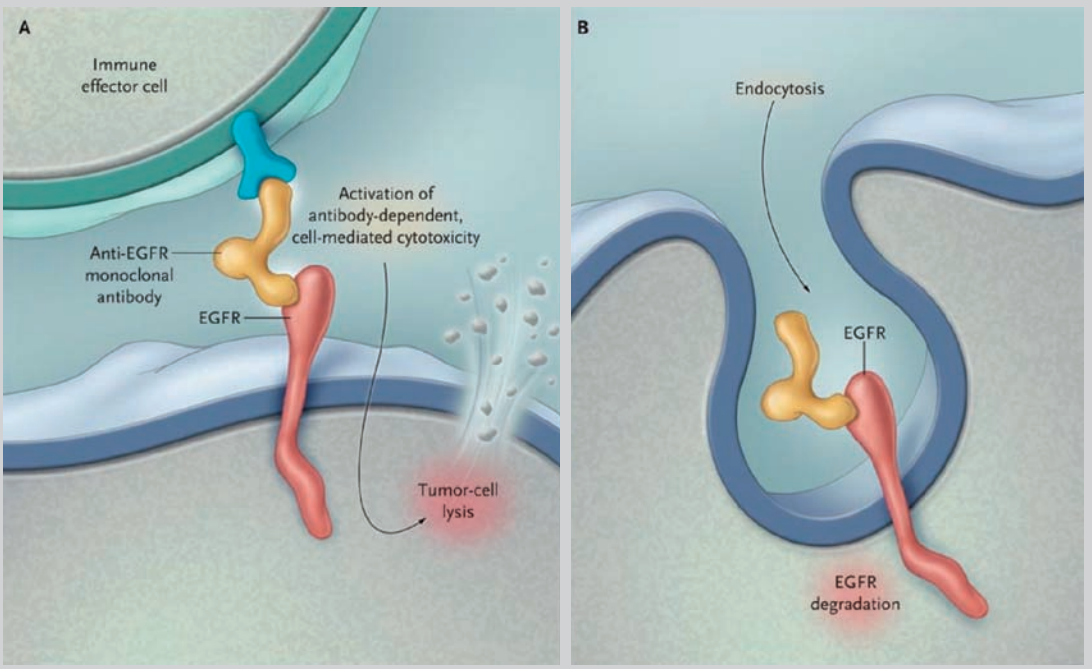

Figure 3. Cytotoxicité et internalisation du récepteur EGFR induites par le cétuximab
Copyright © (2008) Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

typique et sont communes à tous les inhibiteurs de l'EGFR. Ce rash apparaît entre deux et trois semaines après l'introduction du traitement et se résout souvent, mais pas toujours, graduellement malgré la poursuite du traitement. Des diarrhées sont aussi fréquemment observées, ainsi qu'une certaine propension aux infections, notamment aux neutropénies fébriles. Une réaction infusionnelle de type allergique s'observe chez 5-10% des patients, mais s'avère rarement grave.

Le cétuximab a été étudié en combinaison à la chimiothérapie de première ligne dans les maladies avancées, au sein de deux études de phase III, non encore publiées, l'étude BMS 099 et l'étude FLEX.[13,14] Cette dernière évaluait en première ligne de traitement une chimiothérapie de cisplatine-navelbine + cétuximab chez 1125 patients.

Les résultats de cette étude randomisée sont modestes, semblables à ceux de l'étude BMS 099. En effet, la survie moyenne du collectif traité avec cétuximab a été améliorée d'un peu plus d'un mois (11,3 vs 10,1 ; $p = 0{,}044$). La plupart des sous-groupes, notamment histologiques, préspécifiés, démontrent cette différence de survie. De façon intéressante, des résultats encore préliminaires de l'étude FLEX et d'une étude de phase II antérieure[15] semblent montrer que le bénéfice dans le collectif des patients recevant le cétuximab est largement accru chez ceux qui ont développé un rash cutané dans les trois semaines après le début du traitement.[16]

Aucun autre facteur prédictif de l'efficacité du cétuximab, notamment aucun biomarqueur, n'a à ce jour été identifié, même si une unique étude de phase II suggère que l'amplification du gène EGFR pourrait influencer la survie des patients traités par cétuximab.[10]

ERLOTINIB ET CANCER PULMONAIRE NON À PETITES CELLULES

L'erlotinib est une molécule qui s'administre sous la forme d'une dose unique de 150 mg/j p.o. Ses toxicités principales consistent en un rash cutané chez 75% des patients, sévère chez 10%, ainsi qu'une fatigue, une inappétence et des diarrhées chez plus de la moitié d'entre eux. L'erlotinib prédispose aussi aux infections, touchant jusqu'à un tiers des patients, rarement graves, pour une raison qui reste mal expliquée à ce jour.

L'étude randomisée en double aveugle de phase III canadienne BR.21[17] représente les fondements scientifiques de l'utilisation actuelle la plus courante de l'erlotinib. Cette étude a comparé l'administration d'un traitement d'erlotinib contre un placebo chez 731 patients en deuxième ou troisième ligne de traitement pour un NSCLC métastatique.

Dans cette indication, l'erlotinib a augmenté la survie médiane de deux mois en comparaison du placebo (6,7 vs 4,7 mois ; $p < 0{,}001$). L'analyse de qualité de vie a confirmé le bénéfice de l'erlotinib en augmentant la période pendant laquelle les patients ne ressentaient pas de symptômes (toux, dyspnée et douleurs).[18]

A la recherche de facteurs prédictifs et biomarqueurs, cette étude a, pour la première fois, mis en exergue la différence cruciale entre certaines caractéristiques tumorales ou des patients conférant simplement un meilleur pronostic – quel que soit le traitement administré – et l'existence de réelles caractéristiques prédictives d'un gain d'efficacité de l'erlotinib.

Concernant seulement la probabilité de réponse au traitement, celle-ci s'élève chez les patients avec adénocarcinomes et chez ceux exempts d'histoire de tabagisme. En termes moléculaires, les tumeurs surexprimant l'EGFR par immunohistochimie ou par FISH, ou encore présentant des mutations de l'EGFR répondent plus souvent à l'erlotinib.

Dans cette étude, l'avantage de survie en comparaison au placebo a été retrouvé dans tous les sous-groupes de patients. En termes cliniques, seul le fait de n'avoir pas fumé est prédictif d'un bénéfice de survie accru lié à l'erlotinib. Le sexe, l'histologie et l'ethnicité semblent correspondre à un ensemble de facteurs pronostiques ne majorant pas le bénéfice de survie décrit pour tous les sous-groupes de patients.

En termes de biomarqueurs, cette étude a démontré que seule l'amplification du gène EGFR par FISH, et non pas les mutations du gène, semble être prédictive d'un bénéfice de survie lié à l'utilisation de l'erlotinib.[11]

Bien que controversées, les conclusions de cette grande étude correspondent aux observations rapportées dans diverses publications ultérieures.

La combinaison de l'erlotinib avec une chimiothérapie classique en première ligne a été évaluée dans deux études de phase III. Aucune de ces études n'a pu démontrer un bénéfice d'efficacité ou de survie par l'adjonction de l'inhibiteur de la tyrosine-kinase au traitement cytotoxique. Certains experts postulent que ces résultats négatifs pourraient être secondaires à l'absence de critère d'inclusion requérant une positivité tumorale pour l'EGFR ou que le frein proliferatif pourrait diminuer l'activité de la chimiothérapie.[19,20]

UTILITÉ DES MUTATIONS DE L'EGFR

Le rôle des mutations de l'EGFR dans la pathogénèse de la maladie, son pronostic et sa sensibilité au traitement font l'objet d'études et de controverses. Indubitablement, ces mutations sont présentes le plus souvent chez les femmes et les non-fumeurs, les personnes asiatiques et dans les adénocarcinomes.

Si ces mutations prédisent de manière étonnante une réponse tumorale à l'erlotinib, avec un taux de réponse variant entre 60 et 85% dans plusieurs études de phases II,[21] elles sont aussi associées à un meilleur pronostic chez les patients traités par de la chimiothérapie.

Malheureusement, la vaste majorité des patients avec mutations du gène EGFR ayant démontré une réponse initiale vont récidiver, la cellule tumorale développant des mécanismes de résistance. La présence de nouvelles mutations empêchant la liaison de l'erlotinib, l'activation d'autres oncogènes tels que MET, et d'autres récepteurs tyrosine-kinase tel l'IGFR-1 *(insulin-like growth factor recepor)* sont autant de mécanismes élucidés dans cette situation.

Face aux données actuelles, les mutations de l'EGFR sont à ce jour considérées comme prédictives de réponse à l'erlotinib, sans qu'il ait pu être encore démontré que l'erlotinib apporte dans ce contexte un bénéfice additionnel de survie.

CONCLUSION

Les nouvelles thérapies ciblées reposent sur une étude moléculaire de l'oncogénèse, de la prolifération et de l'environnement tumoraux dans leur grande complexité.

Cibler le récepteur EGFR semble représenter une stratégie intéressante dans les NSCLC métastatiques, potentiellement en toute ligne de traitement. La stratégie de blocage de l'EGFR suscite également un vif intérêt dans les stades plus précoces de la maladie, par exemple dans des prises en charges multimodales à visée curative pour les tumeurs encore localisées.

En deçà de ces données empiriques, la recherche de base et translationnelle est centrale dans l'identification des facteurs prédictifs de survie liés à l'administration de ces traitements, afin de savoir sélectionner optimalement à l'avenir les patients qui doivent – ou ne doivent pas – en bénéficier. De nouveaux inhibiteurs irréversibles de la tyrosine-kinase de l'EGFR sont actuellement en phase de développement clinique et permettent d'imaginer une réponse durable chez certains patients choisis. Ces développements laissent augurer, à terme, de réels progrès dans la prise en charge du cancer du poumon. ■

Implications pratiques

- Le cétuximab trouve sa place dans la prise en charge du cancer colorectal et ORL, ainsi que tout récemment dans le cancer pulmonaire, alors que l'erlotinib est prescrit pour les cancers pulmonaires et pancréatiques
- Ces deux molécules agissent de façon distincte au niveau du récepteur EGFR, exprimé sur la plupart des cellules des NSCLC
- L'utilisation du cétuximab avec la chimiothérapie à base de platine en première ligne est discutée
- L'utilisation de l'erlotinib en monothérapie est devenue classique en deuxième et troisième lignes de traitement
- La recherche de facteurs prédictifs de l'efficacité de ces médicaments devrait permettre à l'avenir de sélectionner les patients à mettre au bénéfice de ces traitements ciblés

Bibliographie

1 Association suisse des registres des tumeurs. http://asrt.ch/

2 Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. J Thorac Oncol 2007;2:706.

3 * Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, et al. Treatment of non-small cell lung cancer, stage IV: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007;132:277S.

4 ** Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. N Engl J Med 2008;358:1160.

5 Masui H, Kawamoto T, Sato JD, et al. Growth inhibition of human tumor cells in athymic mice by anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. Cancer Res 1984;44:1002.

6 Gatzemeier U. Targeting the HER1/EGFR receptor to improve outcomes in non-small-cell lung cancer. Oncology (Williston Park) 2003;17:7.

7 Fontanini G, Vignati S, Bigini D, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFr) expression in non-small cell lung carcinomas correlates with metastatic involvement of hilar and mediastinal lymph nodes in the squamous subtype. Eur J Cancer 1995;31A:178.

8 * Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. N Engl J Med 2008;359:1367.

9 Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. N Engl J Med 2005;353:133.

10 Hirsch FR, Herbst RS, Olsen C, et al. Increased EGFR gene copy number detected by fluorescent in situ hybridization predicts outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with cetuximab and chemotherapy. J Clin Oncol 2008;26:3351.

11 Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K, et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National cancer institute of Canada clinical trials group study BR.21. J Clin Oncol 2008;26:4268.

12 Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007;25:587.

13 Pirker R, von Pawel J, Krzakowski M, et al. FLEX: A randomized, multicenter, phase III study of cetuximab in combination with cisplatin/vinorelbine (CV) versus CV alone in the first-line treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2008;26.

14 Lynch TJ, Taral P, Dreisbach L, et al. A randomized multicenter phase III study of cetuximab (Erbitux®) in combination with taxane/carboplatin versus taxane/carboplatin alone as first-line treatment for patients with advanced/metastatic Non-small cell lung cancer (NSCLC): B3-03. J Thorac Oncol 2007;2:340.

15 Rosell R, Robinet G, Szczesna A, 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.

16 Gatzmeier U. Abstract 8. J Thorac Oncol 2008;3 (Suppl. 4):S263-S305.

17 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005;353:123.

18 Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: Quality of life analysis of the National cancer institute of Canada clinical trials group study BR.21. J Clin Oncol 2006;24:3831.

19 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.

20 Herbst RS, Prager D, Hermann R, 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.

21 * Rosell R, Taron M, Sanchez JJ, Paz-Ares L. Setting the benchmark for tailoring treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors. Future Oncol 2007; 3:277-83.

* à lire

** à lire absolument