

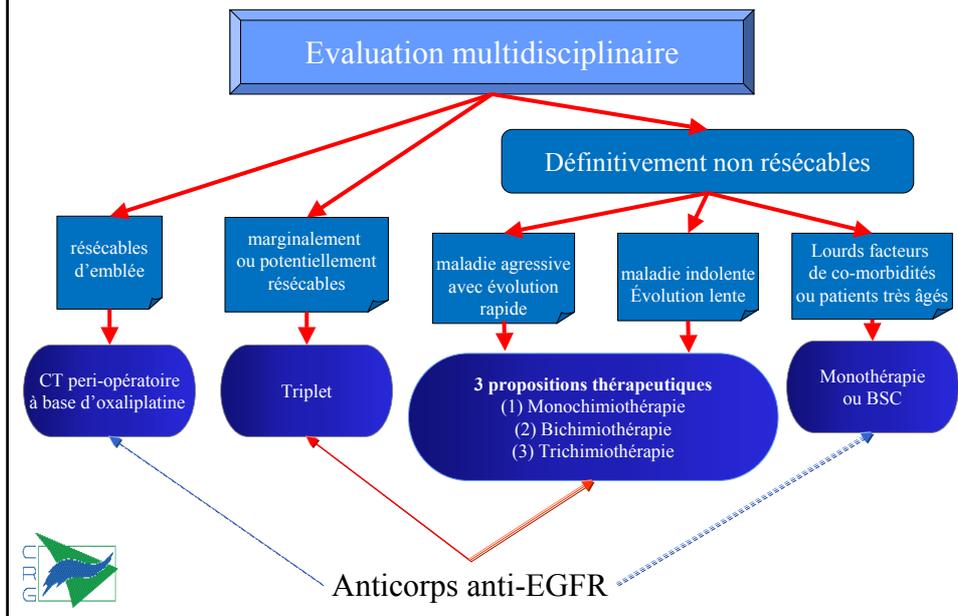
Les anticorps anti-EGFR

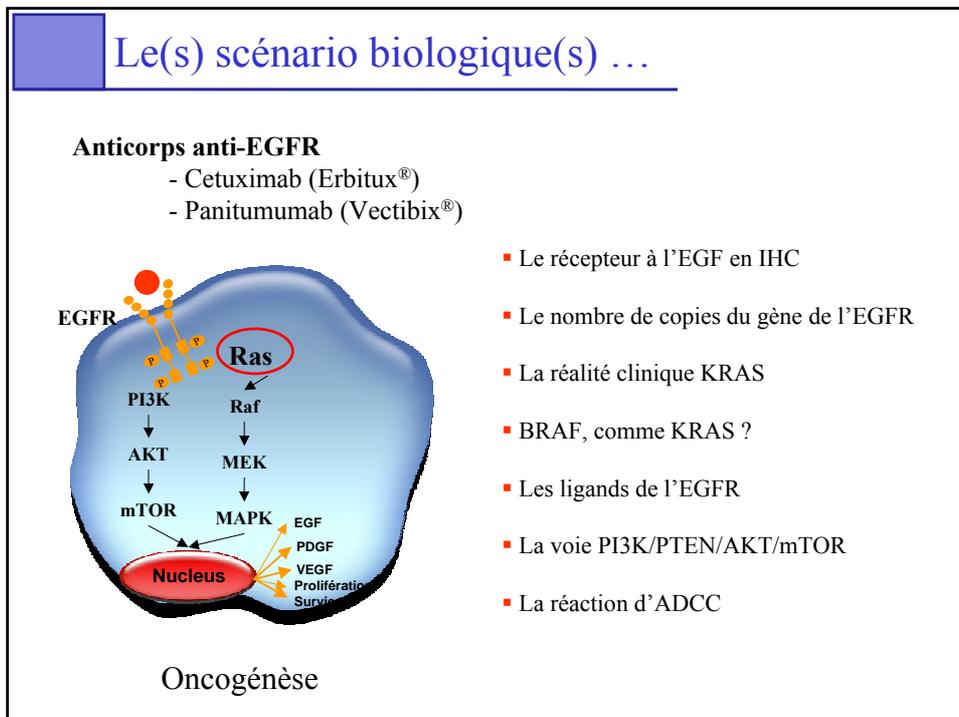
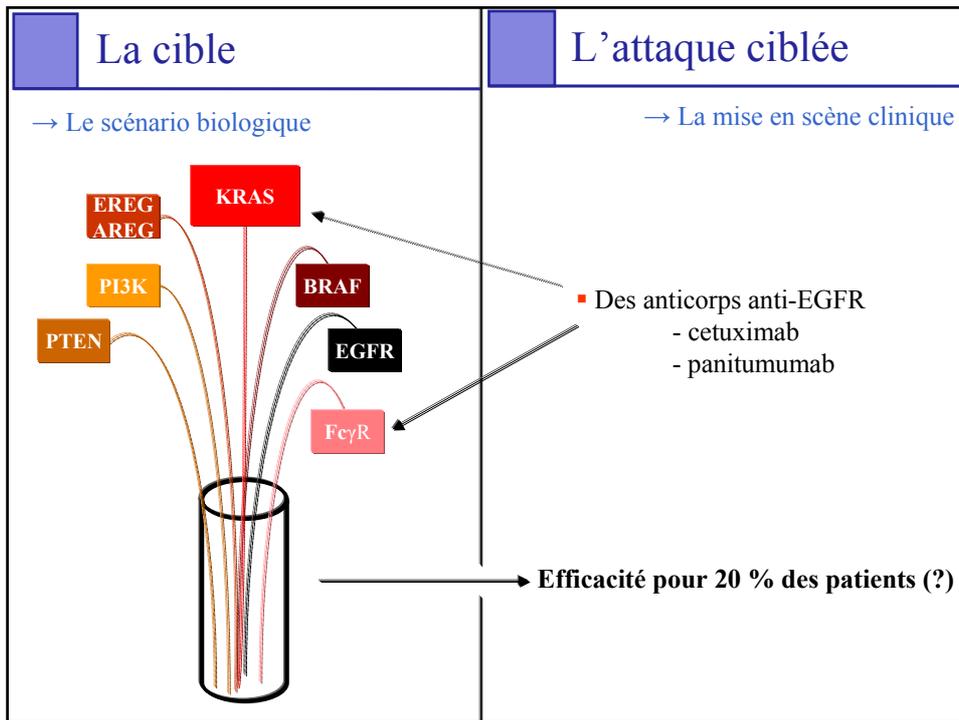
Dr J. Bennouna

Centre René Gauducheau - Nantes



Prise en charge des cancers colo-rectaux métastatiques





Le récepteur à l'EGF

→ Le scénario biologique en immunohistochimie

- Pas de corrélation entre expression EGFR (IHC) et réponse au cetuximab ^{1,2}
- Réponse (25 %) chez des patients EGFR IHC - ^{3,4}.

- Les causes possibles
 - La méthode ^{5,6}
 - Hétérogénéité intra-tumorale de l'expression de l'EGFR
 - Majorité d'EGFR à faible affinité/EGFR à forte affinité ⁷
 - Le matériel stocké et son ancienneté

- Modification du statut EGFR tumeur primitive/tumeur métastatique ⁸
 - Tumeur primitive EGFR (-) → Métastase EGFR + (15 %)
 - Métastase EGFR (-) → tumeur primitive EGFR + (36 %)



- (1) Saltz LB, et al. J Clin Oncol 2004;22:1201-8.
- (2) Cunningham D, et al. N Engl J Med 2004;351:337-45.
- (3) Chung KY, et al. J Clin Oncol 2005;23:1803-10.
- (4) Hebbar M, et al. Anticancer Drugs 2006;17:855-7.
- (5) Penault-Llorca F, et al. Oncol Rep 2006;16:1173-9.
- (6) Kimmie NG, et al. Crit Rev Onc Hem 2008;65:8-20.
- (7) Francoual M, et al. Ann Oncol 2006;17:962-7.
- (8) Scartozzi M, et al. J Clin Oncol 2004;22:4772-8

Le récepteur à l'EGF

→ le scénario biologique en FISH

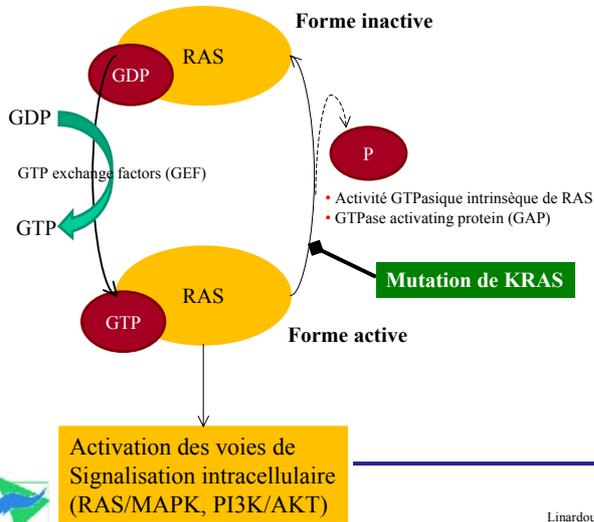
- Le nombre de copies du gène de l'EGFR (polysomie chromosome 7)
 - Corrélation avec la réponse au cetuximab ^{1,2,3}
 - Problème de standardisation de la méthode



- (1) Sartore-Bianchi A, et al. J Clin Oncol 2007;25:3238-45
- (2) Moroni M, et al. Lancet Oncol 2005;6:279-86.
- (3) Cappuzzo F, et al. Ann Oncol 2008;19:717-23.

La réalité clinique de KRAS

→ une condition biologique nécessaire mais non suffisante



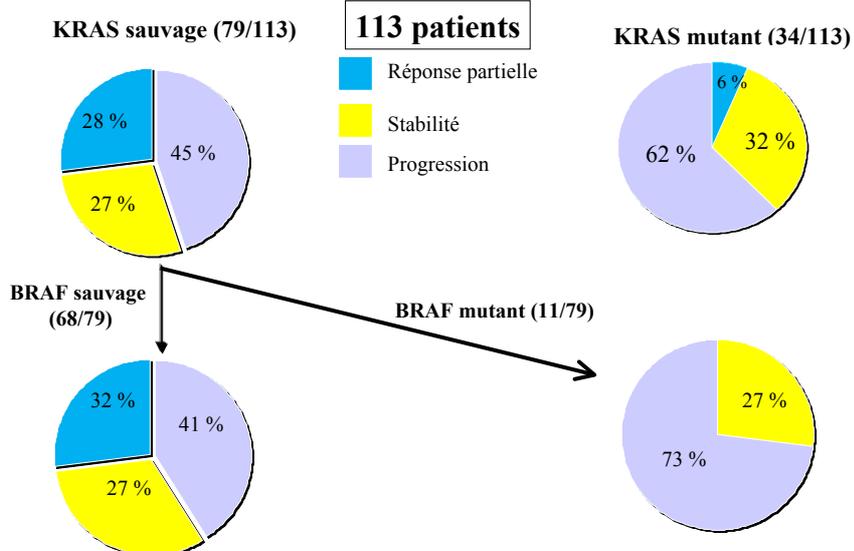
Méta-analyse

- 8 études
- 306/817 patients (mKRAS)
- Sensibilité du test 0,47
- Spécificité du test 0,93

Linardou H, et al. Lancet Oncol 2008;9:962-72.

KRAS mais aussi BRAF → comme KRAS ?

→ le scénario biologique selon BRAF

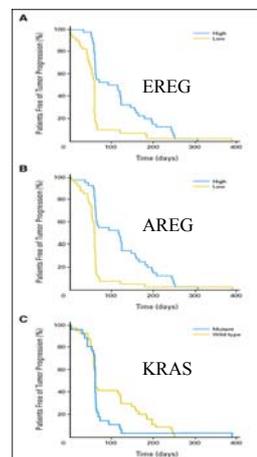


Di Nicolantonio F, et al. J Clin Oncol 2009; 26:5705-5712

L'hyperexpression d'amphiréguline, d'épiréguline, de TGF- α d'IGF-1

→ le scénario biologique selon les ligands de l'EGFR

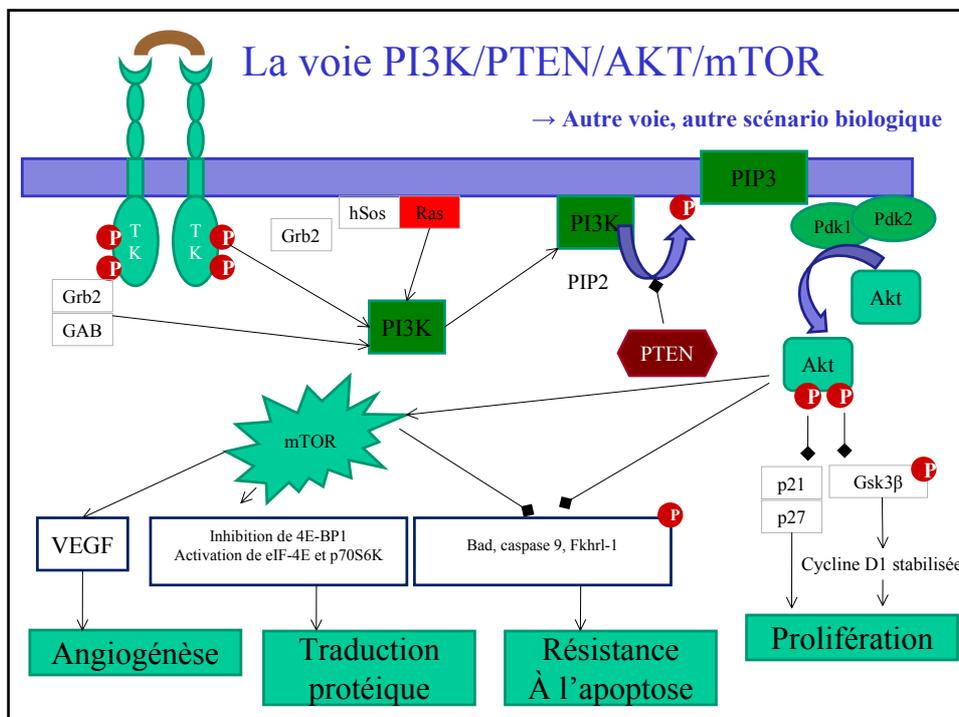
- De nombreux abstracts à l'ASCO 2009 :
 - A4016, A4017, A4019, A4021
- Khambata-Ford S, et al. J Clin Oncol 2007;25:3230-7.



Khambata-Ford S, et al. J Clin Oncol 2007;25:3230-7.

La voie PI3K/PTEN/AKT/mTOR

→ Autre voie, autre scénario biologique



Mutations PIK3CA et perte d'expression ou mutation de PTEN

→ Autre voie, autre scénario biologique

- 450 patients opérés : CCR stades I – III
- Mutations PIK3CA (exons 9 et 20) : 82 patients (18%)
 - Augmentation de la mortalité : HR = 2,23; 95CI 1,21 – 4,11
 - Avec KRAS normal : HR = 3,80; 95 % CI 1,56 – 9,27
 - Avec KRAS muté : HR = 1,25 ; 95 CI 0,52 – 2,96
- Valeur pronostique péjorative pour les patients KRAS normal

Ogino S, *et al.* J Clin Oncol 2009; 27:1477-84.

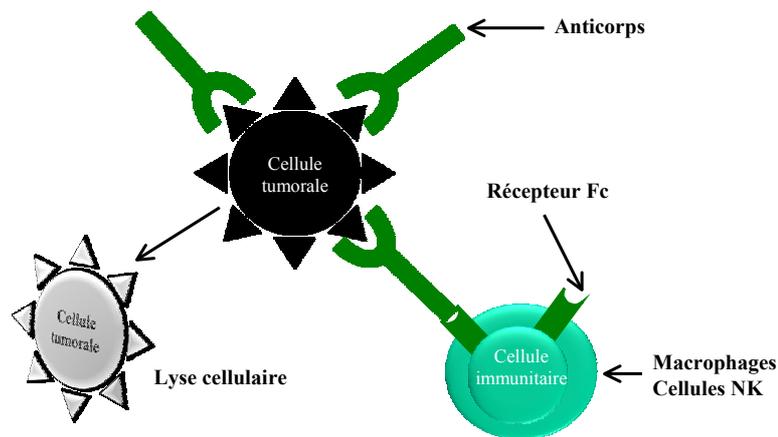
- Corrélation - perte d'expression de PTEN (20 % des cancers colorectaux)
et absence de réponse au cetuximab

Nassif NT, *et al.* Oncogene 2004; 23:617-628.
Perrone F, *et al.* Ann Oncol 2009;20:84-90.
Frattini N, *et al.* Br J Cancer 2007;97:1139-1145.
Loupakis F, *et al.* J Clin Oncol 2008;26:178s.
Jhawer M, *et al.* Cancer Res 2008;68:1953-1961.



La réaction d'ADCC : pour le cetuximab uniquement

→ Le scénario immunologique



Bibeau F, *et al.* J Clin Oncol 2009; 27:1122-9

Impact pronostique des polymorphismes de FcγRIIa et FcγRIIIa

→ Le scénario immunologique

- gènes FcγRIIa (CD32) : macrophages
 - polymorphisme Histidine (H)/Arginine (R) en position 131
 - **17 patients (28 %) : homozygote 131 H/H**
 - 27 patients (44 %) : hétérozygote 131 H/R
 - 17 patients (28 %) : homozygote 131 R/R

- gènes FcγRIIIa (CD16) : cellules NK et macrophages
 - polymorphisme Valine (V)/Phénylalanine (F) en position 158
 - **10 patients (15 %) : homozygote 158 V/V**
 - 43 patients (63 %) : hétérozygote 158 V/F
 - 15 patients (22 %) : homozygote 158 F/F

Bibeau F, *et al.* J Clin Oncol 2009; 27:1122-9

Impact pronostique des polymorphismes de FcγRIIa et FcγRIIIa

→ Le scénario immunologique

	2 facteurs de bon pronostic	1 seul facteur de bon pronostic	Aucun facteur de bon pronostic
Statut KRAS	KRAS sauvage	KRAS sauvage	KRAS muté
Polymorphisme Fcγ	et 131H/H et/ou 158 V/V	et 131R et 158F	et 131R et 158F
		KRAS muté et 131 H/H et/ou 158V/V	
Médiane SSP	9,6 mois	4,6 mois	2,6 mois

Bibeau F, *et al.* J Clin Oncol 2009; 27:1122-9

Etude EVEREST

Cetuximab (400 mg/m² J1
puis 250 mg/m²/sem)
+ irinotecan (180 mg/m²/14j)

J 22 Randomisation
Toxicité cutanée 0/1

Bras Contrôle
cetuximab 250 mg/m²/sem)

Escalade de dose du cetuximab
50 mg/m²/14 j pour un maximum
de 50 mg/m²/14 j

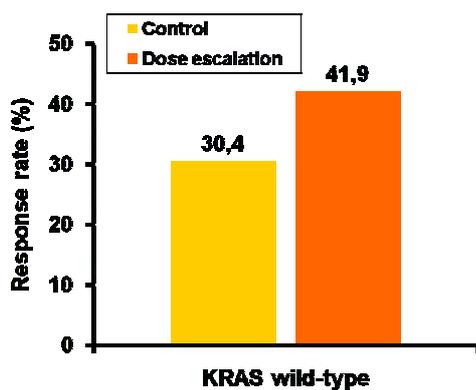
Non éligible pour randomisation
Toxicité cutanée 2/3
Poursuite cetuximab 250 mg/m²/sem

→ L'hypothèse inhibition des anticorps anti-EGFR par des EGFR solubles



S Tejpar *et al.* J Clin Oncol 2008; 26:178s. Abstr. 4001

Etude EVEREST

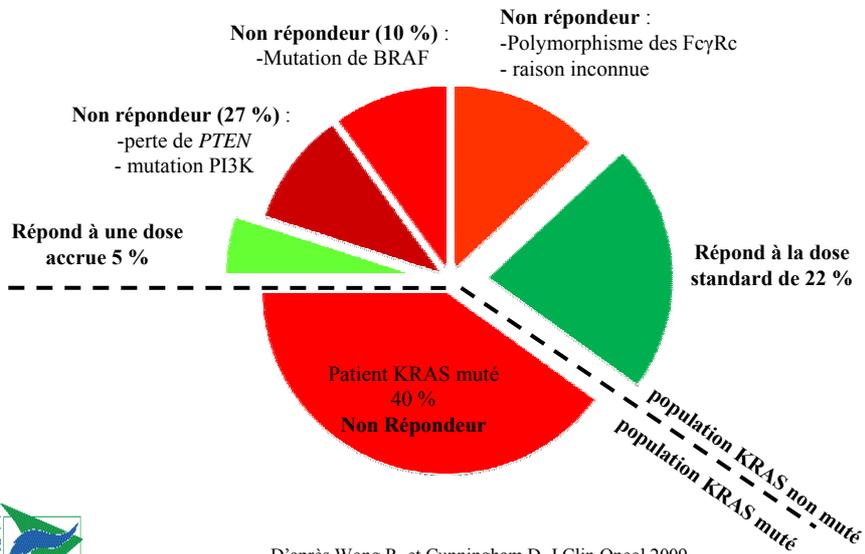


- Patients mutés KRAS :
- taux de RO : 0 %
- Pas d'intérêt d'une dose croissante de cetuximab pour les patients KRAS mutés
- A l'inverse, pour les patients wtKRAS, la sévérité de la toxicité cutanée est corrélée avec une SSP plus longue
- Le statut du gène KRAS et la toxicité cutanée sont des facteurs indépendants de réponse



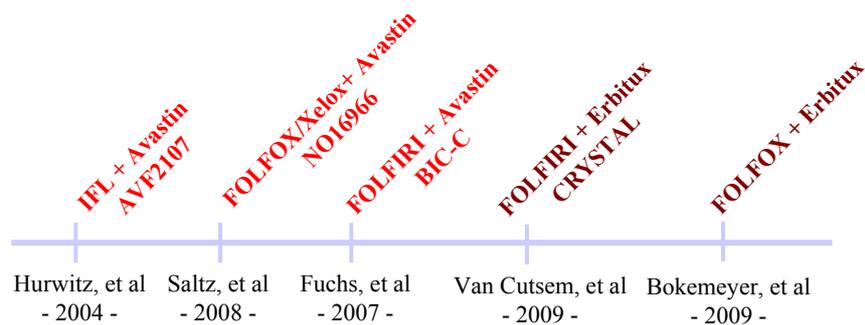
S Tejpar *et al.* J Clin Oncol 2008; 26:178s. Abstr. 4001

Les thérapeutiques ciblées : une réalité ! La cible tumorale : un mythe ?



La(es) mise(s) en scène clinique(S)

→ En 1^{ère} ligne métastatique pour les thérapeutiques ciblées



Les CCRm → En 1^{ère} ligne métastatique pour les thérapeutiques ciblées

Etudes	N	traitements	RO	SSP	HR	SG	HR
Hurwitz AVF 2107	815	IFL + P	35 %	6,2 mo.	0,54 p<0.001	15,6 mo.	0,66
		IFL + Bev	45 %	10,6 mo.		20,3 mo.	p<0.001
Saltz NO 16966 JCO 2008	1400	Xelox/FOLFOX4	38 %	8 mo.	0,83 (0,72 – 0,95)	19,9 mo.	0,89 (0,76 – 1,03)
		Xelox/FOLFOX4-Bev	38 %	9,4 mo.		21,3 mo.	
Fuchs BICC-C	430	FOLFIRI	47,2 %	7,6 mo.	1,51 (1,16-1,97) 1,36 (1,04-1,80)	23,1 mo.	p=0,09
		mIFL	43,3 %	5,9 mo.		17,6 mo.	
		Capeiri	38,6 %	5,8 mo.		18,9 mo.	
	117	mIFL + Bev FOLFIRI + Bev	53,3 % 57,9 %	8,3 mo. 11,2 mo.	p=0,28	19,2 mo. 28 mo.	1,79 (1,12 – 2,88)
Van Cutsem CRYSTAL	348 wtKRAS	FOLFIRI	43,2 %	8,7 mo.	0,68 (0,50-0,94)	21 mo.	0,84 (0,64-1,11)
		FOLFIRI-cetuximab	59,3 %	9,9 mo.		24,9 mo.	
Bokemeyer OPUS	134 wtKRAS	FOLFOX4	61 %	7,2 mo.	0,570 (0,358-0,907)	-	-
		FOLFOX-cetuximab	37 %	7,7 mo.		-	-



Hurwitz H, et al. N Engl J Med. 2004;350:2335-42.
Saltz LB, et al. J Clin Oncol 2008;26:2013-9.
Fuchs CS, et al. J Clin Oncol 2007; 25: 4779-4786.
Van Cutsem E, et al. N Engl J Med. 2009;360:1408-17.
Bokemeyer C, et al. J Clin Oncol 2009;27:655-8.

Les CCRm → En 1^{ère} ligne métastatique pour les thérapeutiques ciblées

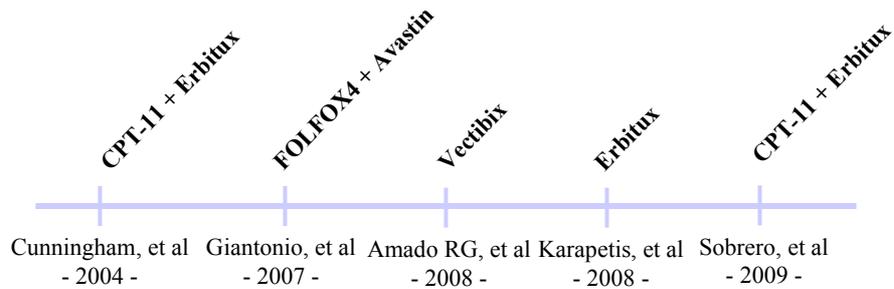
→ La survie sans progression
→ La survie globale

- En 1^{ère} ligne de traitement, l'addition d'une thérapeutique ciblée par anti-VEGF ou anti-EGFR (statut KRAS normal) augmente significativement la survie sans progression
 - survie sans progression de l'ordre de 10 mois
 - hazard ratio de 0,54 à 0,83
- L'analyse pour la survie globale est plus compliquée



La(es) mise(s) en scène clinique(S)

→ 2^{ème} – 3^{ème} ligne métastatique et thérapeutiques ciblées



- ⁽¹⁾ Cunningham D, et al. N Engl J Med. 2004; 22:351:337-45.
⁽²⁾ Giantonio BJ, et al. J Clin Oncol 2007; 25:1539-44.
⁽³⁾ Amado RG, et al. J Clin Oncol 2008;26:1626-34.
⁽⁴⁾ Karapetis CS, et al. N Engl J Med 2008;359:1757-65.
⁽⁵⁾ Sobrero AF, et al. J Clin Oncol 2008;14: 2311-2319



Les CCRm → En 2^{ème}-3^{ème} ligne métastatique pour les thérapeutiques ciblées

Etudes	N	traitements	RO	SSP	HR	SG	HR
Cunningham ⁽¹⁾ 2004	329	Cetux	10,8 %	1,5 mo.	0,54 (0,42 – 0,71)	6,9 mo.	0,91 (0,68 – 1,21)
		CPT-11 +	22,9 %	4,1 mo.		8,6 mo.	
Giantonio ⁽²⁾ E3200 2007	829	FOLFOX4	8,6 %	4,7 mo.	0,67 (p<0,0001)	10,8 mo.	0,75 (0,0011)
		FOLFOX + Bev	22,7 %	7,3 mo.		12,9 mo.	
		Bev	3,3 %	2,7 mo.		10,2 mo.	
Amado ⁽³⁾ 2008	427 wtKRAS	BSC	0 %	7,3 sem	0,45 (0,34 – 0,59)	7,6 mo.	1,02 (0,75 – 1,39)
		Panitumumab	17 %	12,3 sem		8,1 mo.	
Karapetis ⁽⁴⁾ 2008	394 wtKRAS	BSC	0 %	1,9 mo.	0,40 (0,30-0,54)	4,8 mo.	0,55 (0,41-0,74)
		Cetuximab	12,8 %	3,7 mo.		9,5 mo.	
Sobrero ⁽⁵⁾ 2008	1298	CPT-11	4,2 %	2,6 mo.	0,692 (0,617-0,776)	10,0 mo.	0,974 (0,854 – 1,114)
		CPT-11 + cetux	16,4 %	4,0 mo.		10,7 mo.	

- ⁽¹⁾ Cunningham D, et al. N Engl J Med. 2004; 22:351:337-45.
⁽²⁾ Giantonio BJ, et al. J Clin Oncol 2007; 25:1539-44.
⁽³⁾ Amado RG, et al. J Clin Oncol 2008;26:1626-34.
⁽⁴⁾ Karapetis CS, et al. N Engl J Med 2008;359:1757-65.
⁽⁵⁾ Sobrero AF, et al. J Clin Oncol 2008;14: 2311-2319



Les CCRm → En 2ème-3ème ligne métastatique pour les thérapeutiques ciblées

- La survie sans progression
- La survie globale

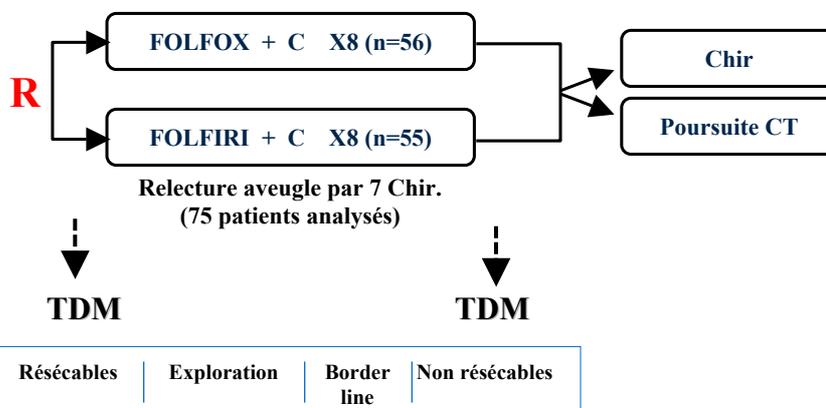
- En 2ème – 3ème ligne de traitement, l'addition d'une thérapeutique ciblée par anti-anti-EGFR (statut KRAS normal) augmente la survie sans progression et probablement la survie globale (problème de cross over)
- En 2ème ligne de traitement, l'addition d'un anti-VEGF à FOLFOX augmente la survie sans progression et la survie globale pour les patients n'ayant pas reçu d'anti-VEGF en 1ère ligne traitement.



Métastases hépatiques potentiellement opérables

→ Etude CELIM, 1ère ligne CCRm

→ Métastases hépatiques exclusives non résécables d'emblée



Etude CELIM

	FOLFOX-6 + cetuximab (n = 53)	FOLFIRI + cetuximab (n = 53)	Total (n = 106)	K-Ras sauvage (n = 67)	K-Ras muté (n = 28)
ORR* (%)	68	57	62	70	43
SD (%)	28	30	29	21	46
Résection R0 (%)	38	30	34	33	
Résection R1 ou radiofréquence (%)	2	8	5		
Résection R2 (%)	2	6	4		
Radiofréquence (%)	9	6	8		

ASCO GI 2009 - D'après Folprecht G et al., abstract 296 actualisé

Quel(s) futur(s) ?

... probablement cibler... cibler encore plus ... cibler encore plus ... cibler

- Faut-il alors définir le cancer colorectal selon une classification moléculaire ?
 - statut KRAS → oui
 - mais aussi → statut BRAF, PIK3, PTEN, épiréguline, amphiréguline, IGF, et c...
- Selon les résultats de cette cartographie moléculaire, proposer :
 - proposer une chimiothérapie (UGT1A1, ERCC1, DPD...)
 - proposer chimiothérapie + bevacizumab (cellules endothéliales circulantes)
 - proposer chimiothérapie + anticorps anti-EGFR
 - définir le rôle des inhibiteurs de RAFkinase, de mTOR, etc...



Quel(s) futur(s) ?

