
Les anticorps monoclonaux dans les tumeurs solides de l'adulte

● P. Beuzeboc*

Trois messages simples peuvent résumer les données nouvelles concernant les anticorps monoclonaux dans le traitement des tumeurs solides de l'adulte :

- la rationalisation des critères de sélection pour les indications d'Herceptin® (trastuzumab) ;
- l'arrivée de deux anticorps monoclonaux anti-VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) et anti-EGFR (anti-récepteur de l'*Epidermal Growth Factor*), avec des résultats thérapeutiques en phase avancée de cancers bronchiques, colorectaux et ORL ;
- le modèle d'application de l'anticorps 17-1A sur les micro-métastases de cancers coliques et mammaires, qui laisse augurer des applications prometteuses en phase adjuvante de ces tumeurs.

HERCEPTIN® (TRASTUZUMAB, ANTICORPS HUMANISÉ ANTI-HER2)

Herceptin® a été utilisé seul en première ligne de cancers du sein métastatiques surexprimant *HER2* dans une étude réalisée chez 114 patientes, randomisées entre un traitement standard (dose de charge de 4 mg/kg puis perfusion hebdomadaire à la dose de 2 mg/kg) et un traitement à fortes doses (dose de charge de 8 mg/kg et dose d'entretien de 4 mg/kg) jusqu'à progression (*abstr.* 275). Soixante-seize pour cent des tumeurs avaient une surexpression cotée 3+ en immunohistochimie (IHC). Cinquante et un pour cent des patientes avaient reçu des anthracyclines en adjuvant et 13 % une intensification thérapeutique. Les taux de réponse dans les deux groupes de traitement ont été identiques, respectivement de 25 % (IC 95 % : 14,3 %-36,5 %) et 27 % (IC 95 % : 15,5 %-39 %). Toutes les répondeuses avaient une tumeur avec une surexpression 3+. Le temps médian jusqu'à progression était également équivalent (respectivement 3,5 mois et 3,8 mois), de même que la survie (22,9 mois versus 25,8 mois). Seules deux patientes ont présenté des problèmes cardiaques ; toutes deux avaient des antécédents de cardiopathie ischémique.

Seidman (*abstr.* 319) a présenté le rapport final de l'essai associant du paclitaxel hebdomadaire (90 mg/m²) et du trastuzumab (2 mg/kg par semaine) chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique (87 % avec des lésions viscérales prédominantes) exprimant ou non *HER2*. Quatre-vingt-quinze

patientes ont été traitées ; 77 % d'entre elles avaient reçu une chimiothérapie adjuvante, 18 % une première ligne métastatique et 13 % une deuxième ligne (65 % au total avaient eu des anthracyclines). Au plan de la tolérance cardiaque, le suivi pendant un an n'a pas montré de modification de la fonction cardiaque chez la majorité des patientes ; quatre ont présenté une réduction asymptomatique de la FEV supérieure à 20 %, deux une insuffisance cardiaque (une après une dose totale de doxorubicine de 615 mg/m²), et deux patientes ont eu un infarctus du myocarde. L'Herceptest s'est montré un facteur prédictif de réponse non optimal par rapport à la technique de FISH (technique d'hybridation in situ par immunofluorescence qui permet la mise en évidence d'une amplification du gène *HER2*). Si l'on ne considère que les patientes présentant une FISH positive, le taux de réponse est de 78 % (30/40), contre 48 % (23/48) en cas de FISH négative, ce qui montre bien que le trastuzumab augmente les réponses à la chimiothérapie pour ce groupe de patientes.

Le problème essentiel soulevé au cours du congrès a bien été d'insister sur la mauvaise corrélation entre les différentes techniques d'immunohistochimie (IHC) utilisées et la FISH. La mise à jour (*abstr.* 291) des résultats des essais déjà répertoriés, en ne tenant compte que des données en FISH, montre que les patientes positives uniquement en IHC (FISH-négatives) présentent des taux de réponse nuls avec l'anticorps administré seul et aucune amélioration des résultats quand l'anticorps est associé à une chimiothérapie, comme le révèlent les [tableaux I à III](#).

Trois conclusions importantes peuvent être tirées de ces données. L'amplification du gène *HER2* par FISH apparaît de façon nette comme un facteur prédictif plus précis que l'IHC en ce qui concerne le bénéfice clinique potentiel du trastuzumab. De façon très claire, le traitement ne semble potentiellement utile qu'en cas de FISH positive. Les patientes FISH-négatives n'ont manifestement rien à attendre d'un tel traitement. Slamon a donc recommandé de n'inclure, dans les deux grandes études en cours aux États-Unis en phase métastatique et adjuvante (CALGB 9840 et NCCTG 9831), que les patientes FISH-positives.

Il existe une concordance importante entre les tumeurs 3+ en IHC et les tumeurs FISH-positives.

Pour les patientes qui sont 2+ en IHC et FISH-positives, le bénéfice potentiel du trastuzumab se révèle identique à celui des patientes 3+.

*Institut Curie, Paris.

Tableau I. Essai HO 649 g. Trastuzumab en monothérapie, deuxième ou troisième ligne de cancer du sein *HER2* 2+ ou 3+.

n = 142	FISH+	FISH-
Réponse	21	0
Pas de réponse	84	37
Taux de réponse	20 % (12,5 %-27,5 %)	0 % (0 %-7 %)

Tableau II. Essai HO 650 g. Trastuzumab en monothérapie en première ligne de cancer du sein *HER2* 2+ ou 3+.

n = 62	FISH+	FISH-
Réponse	17	1
Pas de réponse	24	20
Taux de réponse	41 % (26 %-56 %)	5 % (0 %-14 %)

Tableau III. Essai HO 648 g. Chimiothérapie avec et sans trastuzumab en première ligne de cancer du sein métastatique *HER2* 2+ et 3+.

n = 336	FISH+	FISH-
Taux de réponse	27 %	39 %
Chimiothérapie seule	(19 %-35 %)	(26 %-52 %)
Taux de réponse	54 %	41 %
Chimiothérapie + trastuzumab	(45 %-63 %)	(27 %-55 %)

En ce qui concerne l'application potentielle à d'autres tumeurs, il faut relever un essai de phase II avec le trastuzumab seul ou associé au paclitaxel dans les cancers de prostate en échappement thérapeutique (*abstr.* 1298). Les tumeurs étaient stratifiées en fonction de leur hormonosensibilité (androgéno-dépendantes ou androgéno-résistantes) et de leur statut *HER2*. Les patients étaient traités initialement par trastuzumab selon le schéma classique pendant 12 semaines. En cas de stabilité, le trastuzumab seul était poursuivi ; dans les autres cas, du paclitaxel (100 mg/m²/semaine) était associé. Sur 93 tumeurs, 12 % étaient *HER2*-positives (mais aucune des tumeurs androgéno-indépendantes). Les résultats montrent que le trastuzumab est inactif pour les tumeurs *HER2*-négatives. Pour les tumeurs *HER2*+, il faudra d'abord vérifier la présence réelle d'une amplification du gène par FISH et attendre des données sur un nombre conséquent de patients. Une autre étude laisse aussi supposer que peu de tumeurs androgéno-indépendantes ont une surexpression forte en IHC avec FISH positive (*abstr.* 1365).

Tableau IV. Étude de phase II randomisée, ouverte, multicentrique, comparant, chez 99 patients atteints d'un cancer bronchique de stades IIIb, IV ou en récurrence, carboplatine-paclitaxel à une association carboplatine-paclitaxel-bevacizumab.

	Contrôle (n = 32)	7,5 mg/kg (n = 32)	15 mg/kg (n = 35)
Taux de réponse confirmé	10 (31 %)	10 (31 %)	19 (54 %)
TTP médian	6 mois	3,6 mois	7 mois
Médiane de survie	12,5 mois	11,7 mois	14,3 mois

Jimenez et al. (*abstr.* 1294) ont étudié la surexpression d'*HER2* en IHC dans 60 cas de cancers de vessie métastatiques, dans tous les cas au niveau de la tumeur primitive ainsi que 32 fois au niveau de l'atteinte ganglionnaire locorégionale et 7 fois au niveau de métastases distales. Il a été retrouvé une surexpression > 2+ dans 37 % des tumeurs primaires (22/60), dans 62 % des adénopathies (20/32) et dans 86 % des métastases (6/7). Un des messages importants de cette étude est que la surexpression au niveau de la tumeur primaire permet de prédire la surexpression au niveau des métastases ganglionnaires ou distales. La principale critique que l'on peut formuler concernant cette étude tient à l'utilisation de l'Herceptest (DAKO), reconnu pour être trop "sensible", avec pour corollaire de nombreux faux positifs. Encore une fois, il sera nécessaire de disposer de données fiables en FISH pour évaluer réellement le pourcentage de tumeurs ayant une amplification d'*HER2*. Néanmoins, au vu des données immunohistochimiques, le cancer de vessie métastatique apparaît comme un meilleur candidat potentiel à un traitement par trastuzumab que les cancers de prostate en échappement hormonal.

L'ANTICORPS ANTI-VEGF

Le VEGF est le plus puissant et le plus spécifique des facteurs angiogéniques. C'est un régulateur crucial de l'angiogenèse physiologique et pathologique. Ses nombreux effets biologiques (mitogénèse et migration des cellules endothéliales, induction de protéinases conduisant au remodelage de la matrice extracellulaire, maintien de la survie des nouveaux vaisseaux...) sont médiés par la fixation et la stimulation de récepteurs de surface des cellules endothéliales. Des taux élevés de VEGF ont été retrouvés dans de nombreuses tumeurs solides et hématologiques. Son inhibition par un anticorps monoclonal spécifique bloque la croissance de nombreuses lignées cellulaires greffées sur souris athymiques. Cet anticorps potentialise aussi les effets antitumoraux d'une chimiothérapie cytotoxique sur des modèles de xénogreffes tumorales humaines. Le bevacizumab (rhu Mab VEGF), développé par Genentech, a été utilisé dans deux essais de phase II randomisés en combinaison avec de la chimiothérapie dans les cancers bronchiques (*abstr.* 1896) et coliques (*abstr.* 939). Dans les deux cas, il a permis d'augmenter le taux de réponse et le temps jusqu'à progression par rapport à la même chimiothérapie utilisée seule. Les résultats sont résumés dans les *tableaux IV et V*. Il faut noter, dans les deux essais, la possibilité pour les patients des bras contrôles d'être traités par l'anticorps seul en cas de progression, ce cross-over pouvant peut-être expliquer l'absence de différence en survie.

Tableau V. Étude de phase II randomisée, multicentrique (AVF 0780 g), comparant, dans les cancers colorectaux métastatiques, une chimiothérapie de type 5-FU-acide folinique associée ou non à du bevacizumab à 5 ou 10 mg/kg.

	Contrôle (n = 36)	5 mg/kg (n = 35)	10 mg/kg (n = 33)
Taux de réponse confirmé	6 (17 %)	14 (40 %) p = 0,043	8 (32 %)
TTP médian	5,2 mois	9,1 mois p = 0,004	7,2 mois
Médiane de survie	13,6 mois	Non atteinte p = 0,041	4,3 mois

L'ANTICORPS MONOCLONAL IMC-C225 ANTI-RÉCEPTEUR DE L'EPIDERMAL GROWTH FACTOR (EGFR)

L'IMC-C225 peut induire des réponses thérapeutiques chez des patients présentant des tumeurs EGFR-positives, lourdement prétraités. L'EGFR est surexprimé dans 90 % des tumeurs ORL, 92 % des cancers de l'œsophage, 67 % des cancers colorectaux, 65 % des cancers de prostate, 65 % des cancers de vessie, 60 % des cancers de l'ovaire, 60 % des cancers du col de l'utérus, 50 % des cancers du pancréas, 50 % des cancers du rein et 50 % des cancers du poumon selon les données des études d'ImClone, qui développe cet anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le site de fixation de l'EGF.

Les premiers résultats d'une étude de phase II multicentrique chez 239 patients ont été présentés (*abstr.* 1860). Dix-neuf patients présentant un cancer ORL ou colorectal avancé en échec des traitements classiques ont répondu à une combinaison d'IMC-C225 administré sous forme de perfusions hebdomadaires (une première dose de charge suivie de doses de maintenance s'étalant de 100/100 mg/m² à 400/250 mg/m²) et de chimiothérapie (cisplatine pour les cancers ORL, CPT-11 pour les cancers colorectaux). Il faut noter que 15 de ces patients ont été traités par un cytotoxique auquel ils étaient résistants.

Comme effets secondaires (*abstr.* 1862) ont été notées une asthénie (15 %), de la fièvre (16 %), des nausées (16 %), une élévation des ALAT (5 %) et surtout des réactions allergiques et cutanées, qui ont représenté les symptômes les plus importants. Les réactions allergiques ont été en règle modérées, répondant aux traitements classiques. Leurs récurrences ont été traitées par un traitement antihistaminique prophylactique et par une augmentation de la durée de perfusion. Seuls 4 % des patients (8/189) ont présenté des réactions de grades 3-4. Les 2 % de réactions anaphylactiques de grade 4 sont survenues dans les premières minutes de la perfusion initiale. Insistons sur le fait que tous les patients ont reçu, lors du traitement initial, une dose test de 20 mg sur 10 minutes avec observation de 30 minutes. Par ailleurs, plus de 80 % des patients ont développé une folliculite qui n'a pas entraîné de limitation de dose. Quelques modifications des ongles ont été relevées, mais aucune toxicité cardiovasculaire, musculaire, uro-génitale, neurologique ou respiratoire.

Au plan de l'immunogénicité (*abstr.* 808), l'incidence des réponses anti-IMC-C225 a été faible, avec 4 % d'HACA (*Human Anti-Chimeric Antibodies*) chez 122 patients. Il n'a pas été retrouvé de corrélation avec la survenue de réactions allergiques.

Le schéma recommandé actuellement pour les essais consiste en une perfusion initiale en 2 heures d'une dose de charge de 400 mg/m², suivie de perfusions hebdomadaires d'une heure à la dose de 250 mg/m². En plus des cancers ORL et colorectaux, ces études s'adressent actuellement en particulier aux cancers bronchiques et ovariens avancés. Affaire à suivre...

Par ailleurs, l'IMC-C225 pourrait potentialiser l'efficacité de la radiothérapie dans les cancers ORL localement avancés (*abstr.* 5F), comme le suggèrent les résultats préliminaires d'une étude réalisée en Alabama (87 % de rémissions complètes obtenues au lieu d'une fourchette attendue de 31-46 %). Les effectifs réduits et l'absence de contrôle ne permettent cependant pas de conclure.

L'ANTICORPS BISPÉCIFIQUE MDX-H210

Le développement n'en est qu'au stade initial. Cet anticorps bispécifique est, d'un côté, dirigé contre *HER2-neu* (MoAb 52OC9) ; de l'autre, il est un anti-FcγRI ou CD64 (MoAb H22). Un essai de phase I, en combinaison avec du G-CSF administré de J1 à J8 (l'anticorps étant injecté à J4), réalisé chez 30 patientes atteintes de cancer du sein métastatique, a permis de montrer la bonne tolérance habituelle d'une injection unique jusqu'à une dose de 200 mg/m², sans que soit atteinte une toxicité limitante (*abstr.* 1865). Les effets secondaires ont été limités à des épisodes de fièvre et de frissons (liés à des taux élevés d'IL6 et de TNFα).

L'ÉDRECOLOMAB (PANOREX®)

L'édrecolomab est un anticorps monoclonal murin IgG2a dirigé contre un antigène de surface, le 17-1A, qui est une molécule d'adhésion cellulaire (EpCAM). Son efficacité a été démontrée en situation adjuvante dans les cancers du côlon Dukes C, avec une réduction de la mortalité globale à 7 ans de 32 % et du taux de récurrence de 23 % (*Riethmüller, J Clin Oncol 1998*). Dans les cancers du sein, l'antigène 17-1A est exprimé dans 50 % des cas et dans 60 % des micrométastases. Diel avait montré, dans une étude prospective de 727 patientes atteintes de cancer du sein et recevant un traitement adjuvant, la présence de micrométastases médullaires respectivement dans 41 % et 55 % des cas en l'absence ou en présence d'un envahissement ganglionnaire axillaire. L'efficacité de la chimiothérapie dans cette situation apparaît limitée en raison du caractère non prolifératif ou "dormant" de ces cellules.

Deux études allemandes se sont intéressées au traitement par cet anticorps de micrométastases médullaires résiduelles après chimiothérapie adjuvante de cancers coliques Dukes C (*abstr.* 1859) et de cancers du sein (*abstr.* 968). Elles ont montré la possibilité de les faire disparaître en utilisant le schéma recommandé en adjuvant (dose de charge de 500 mg suivie de doses mensuelles de 100 mg pendant 5 mois) dans 5 des 8 cas de cancers du sein et dans 22 des 28 cas de cancers coliques positifs. La recherche de micrométastases était faite par immunohistochimie à l'aide d'un anticorps pancytokératine et caractérisé à l'aide de l'anticorps 17-1A après enrichissement sur billes (*magnetobeads*). Pantel (*abstr.* 303) a étudié une population de 59 patientes atteintes d'un cancer mammaire de mauvais pronostic (23 pré-

sentant un cancer du sein inflammatoire, 36 une atteinte ganglionnaire > 4 N+), avec recherche de micrométastases en immunohistochimie par anticorps pancytokératine avant et après une chimiothérapie par taxane et anthracycline. Après cette chimiothérapie, moins de la moitié des moelles initialement positives étaient devenues négatives (14/29 : 48,3 %). En analyse multivariée, la persistance d'une moelle positive après chimiothérapie représentait un facteur pronostique indépendant péjoratif pour la survie ($p = 0,016$). Dix patientes ont reçu de l'édrecolomab après la chimiothérapie ; quatre d'entre elles ont présenté une éradication complète des cellules EpCAM-positives. Un essai multicentrique de phase III de cet anticorps versus placebo chez les patientes N+ est actuellement en cours. ■

A B O N N E Z - V O U S !



À découper ou à photocopier

Merci d'écrire nom et adresse en lettres majuscules

Collectivité

à l'attention de

Particulier ou étudiant

Dr, M., Mme, Mlle

Prénom

Pratique : hospitalière libérale autre

Adresse

Code postal

Ville

Pays

Tél

Avez-vous une adresse E-mail : oui non

Sinon, êtes-vous intéressé(e) par une adresse E-mail : oui non

Merci de joindre votre dernière étiquette-adresse en cas de réabonnement, changement d'adresse ou demande de renseignements.

Tarifs 2000

FRANCE / DOM-TOM / Europe

380 F collectivités (57,93 €)

300 F particuliers (45,73 €)

190 F étudiants (28,96 €)

joindre la photocopie de la carte

ÉTRANGER (autre qu'Europe)

500 F collectivités (91 \$)

420 F particuliers (76 \$)

310 F étudiants (56 \$)

POUR RECEVOIR LA RELIURE

70 F avec un abonnement ou un réabonnement (10,67 €, 13 \$)

140 F par reliure supplémentaire (*franco de port et d'emballage*) (21,34 €, 26 \$)

MODE DE PAIEMENT

par carte Visa N° ou Eurocard Mastercard

Signature : Date d'expiration

par virement bancaire à réception de facture (*réserve aux collectivités*)

par chèque (*à établir à l'ordre de La Lettre du Cancérologue*)

EDIMARK - 62-64, rue Jean-Jaurès - 92800 Puteaux

Tél. : 01 41 45 80 00 - Fax : 01 41 45 80 25 - E-mail : contact@edimark.fr

Votre abonnement prendra effet dans un délai de 3 à 6 semaines à réception de votre ordre. Un justificatif de votre règlement vous sera adressé quelques semaines après son enregistrement.

1 abonnement = 21 revues "on line"