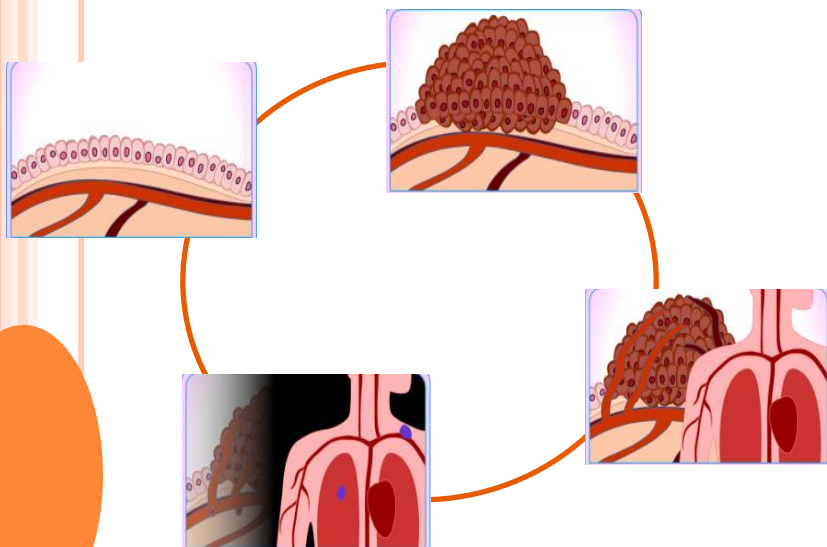


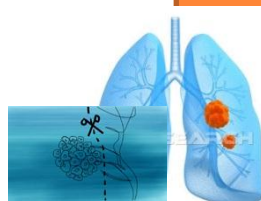
Cancer bronchique: point sur les Antiangiogéniques

12 septembre 2012
de 19hh30 à 22h00



Maison de la Région Alsace
1 Pl. Adrien Zeller
Strasbourg

*La conférence sera suivie
d'un cocktail*



Programme

Ouverture

Pr. Pierre OUDET, Cancéropôle du Grand-Est, CHU & Univ. Strasbourg

Dr. Bertrand MENNECIER, Pneumologue , CHU-Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg

Intervenants

Pr. Pierre OUDET, Cancéropôle du Grand-Est, CHU & Univ. Strasbourg

Le Cancéropôle du Grand-Est: mobilisation inter-régionale et transfrontalière pour la recherche contre le cancer

Dr. Nathalie PRIM, Pneumologue, CHU Strasbourg

Historique des Antiangiogéniques dans le cancer Bronchique: essais cliniques, développements et référentiels actuels.

Dr. Didier DEBIEUVRE, Pneumologue, CH Mulhouse

Les Antiangiogéniques en pratique: effets secondaires, interactions, influence sur les analyses biologiques courantes.

Dr. Nicolas GIRARD, Pneumologue, hospices de Lyon

Evolutions et perspectives: biomarqueurs et résistances, nouvelles molécules.

Table ronde

Animée par le **Dr. Bertrand MENNECIER**, Pneumologue , CHU-Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg

Clôture

Dr. Valérie STOCKEMER, Médecin Régional Oncologie, Boehringer Ingelheim

Interventions

Pr. Pierre OUDET, CGE, CHU & Univ. Strasbourg

Le Cancéropôle du Grand-Est: mobilisation inter-régionale et transfrontalière pour la recherche contre le cancer

Le Cancéropôle du Grand-Est (www.canceropole-ge.org) est un des 7 cancéropôles (www.7Canceropoles.fr) créés dans le cadre du Plan Cancer piloté par l'Institut National du Cancer (INCa). Il mobilise depuis 2004 chercheurs et cliniciens des cinq régions du Grand-Est: Alsace, Bourgogne, Champagne-Ardenne, Franche-Comté et Lorraine. Ses missions consistent à développer et promouvoir une recherche compétitive et innovante sur le cancer et à sensibiliser le grand public et les professionnels de la santé aux défis et progrès de cette recherche. La dynamique du CGE reposant sur les 5 thématiques prioritaires couvrant les disciplines phares de la recherche contre le cancer sera exposée lors de cette intervention.

Historique des Antiangiogéniques dans le cancer Bronchique: essais cliniques, développements et référentiels actuels.

Le cancer bronchique reste la principale cause de décès par cancer à travers le monde. Dans près de 80% des cas, la maladie est diagnostiquée à un stade avancé ou métastatique et les chimiothérapies cytotoxiques actuelles ne permettent qu'un gain modéré en terme de survie. Ces dernières années se sont développées des thérapies dites ciblées, c'est-à-dire actives sur une cible biologique impliquée dans la cancérogenèse. Parmi ces cibles, l'angiogénèse tumorale joue un rôle dans la croissance locale et dans le potentiel métastatique de la tumeur. Ont ainsi été développées des molécules bloquant la voie du *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), par blocage du ligand VEGF ou en bloquant la transduction du signal par inhibition du domaine tyrosine kinase intra-cellulaire des récepteurs au VEGF.

La principale molécule est le bevacizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF, développé dans un premier temps dans les cancers colo-rectaux et du sein, puis dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC), où des résultats satisfaisants ont été observés dans les essais cliniques de phase II associant à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel du bevacizumab, avec un bénéfice significatif en terme de temps jusqu'à progression et taux de réponse. Un risque de saignement important a été associé à une histologie de type épidermoïde, une tumeur à caractère central, nécrotique ou excavé, justifiant l'exclusion de ces patients dans les études ultérieures. Deux essais cliniques de phase III ont confirmés ces résultats.

L'étude ECOG 4599 a comparé des CBNPC de stade localement avancé ou métastatique, en 1^{ère} ligne de traitement, traités par chimiothérapie par carboplatine (AUC = 6 toutes les 3 semaines) et paclitaxel (200mg/m² toutes les 3 semaines) pendant 6 cycles, avec ou sans bevacizumab à la dose de 15mg/kg toutes les 3 semaines poursuivi jusqu'à progression. La médiane de survie globale était significativement prolongée dans le groupe bevacizumab (12.3 mois versus 10.3 mois, hazard ratio HR = 0.79, p = 0.003), la survie sans progression (4.5 versus 6.2 mois, HR = 0.66, p < 0.001) et le taux de réponse (35% versus 15%, p < 0.001) ont également été améliorés par l'ajout de bevacizumab. Les effets indésirables étaient plus fréquents dans le bras bevacizumab, il s'agissait principalement de saignements (0.7% versus 4.4%, p < 0.001), d'hypertension artérielle de grade 3 (<1% versus 7%, p < 0.001) et de neutropénie de grade 3 (17% versus 26%, p = 0.002). Quinze décès imputables au traitement ont été constatés dans le bras bevacizumab (5 hémoptysies, 5 neutropénies fébriles, 2 hémorragies digestives, 2 accidents vasculaires cérébraux et 1 embolie pulmonaire). L'essai AVAIL a considéré des CBNPC de stade localement avancé ou métastatique non traités randomisés dans 3 bras : le 1^{er} où le traitement était une chimiothérapie par cisplatine 80mg/m² toutes les 3 semaines et gemcitabine 1250mg/m² à J1 et J8 plus un placebo, le 2^e avec la même chimiothérapie et du bevacizumab toutes les 3 semaines à la dose de 7.5mg/kg et le 3^e avec la même chimiothérapie et du bevacizumab toutes les 3 semaines à la dose de 15mg/kg. La chimiothérapie était administrée pendant 6 cycles et le bevacizumab ou le placebo jusqu'à progression. La survie sans progression était améliorée dans les 2 groupes comprenant du bevacizumab (6.5 mois versus 6.7 mois versus 6.1 mois dans les bras 15mg/kg, 7.5mg/kg et placebo respectivement, p = 0.003). Le taux de réponse était également augmenté dans les bras bevacizumab (30% versus 34% versus 20% dans les bras 15mg/kg, 7.5mg/kg et placebo respectivement). La survie globale n'était cependant pas améliorée de façon significative par l'ajout de bevacizumab (médiane de 13.4 mois versus 13.6 mois versus 13.1 mois respectivement dans les bras 15mg/kg, 7.5mg/kg et placebo). Les principaux effets secondaires étaient là aussi les hémoptysies, les neutropénies, l'hypertension artérielle et les épistaxis, significativement plus fréquents dans les bras bevacizumab.

Suite aux résultats de ces deux études, le bevacizumab a été autorisé aux Etats Unis en 2006 comme traitement de 1^{ère} ligne de CBNPC non épidermoïdes en association à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel, à la dose de 15mg/kg, et en Europe en 2008 comme traitement de 1^{ère} ligne de CBNPC à prédominance non épidermoïde de stade IIIb non opérable ou IV ou en rechute en association à un doublet de chimiothérapie à base de cisplatine, à la dose de 7.5 ou de 15 mg/kg et jusqu'à progression. Concernant les restrictions d'utilisation, plusieurs essais ont montré que la présence de métastases cérébrales stables et/ ou traitées et/ou non symptomatiques n'était pas associée à un risque majoré de saignement. Il est par contre toujours recommandé de ne pas utiliser le bevacizumab chez des patients avec une hypertension artérielle non contrôlée, ou avec une tumeur présentant un type histologique épidermoïde ou un contact vasculaire. D'autres molécules, ciblant le VEGF ou ses récepteurs, sont en développement et viendront peut être compléter les options thérapeutiques de prise en charge des CBNPC.

Les Antiangiogéniques en pratique: effets secondaires, interactions, influence sur les analyses biologiques courantes.

La prise en charge du cancer bronchique métastatique évolue vers une thérapeutique plus ciblée sur des anomalies moléculaires ou dirigée sur l'environnement tumoral.

La croissance d'une tumeur solide est conditionnée par le bon fonctionnement de son système de vascularisation. La découverte du VEGF, cytokine centrale pour le développement de la néo-vascularisation tumorale, et la compréhension des mécanismes de croissance vasculaire ont conduit au développement des traitements antiangiogéniques dont certains sont actuellement disponibles et validés en routine, soit anticorps monoclonal, soit Inhibiteur de Tyrosine Kinase (TKI), bloquant cette formation de néo-vaisseaux.

Le bevacizumab (Avastin®) est un anticorps humanisé dirigé contre le VEGF et se fixant sur le site extramembranaire du récepteur (VEGFr 1 à 4). Les TKI, sunitinib (SUTENT®) et sorafenib (NEXAVAR®), sont de petites molécules agissant sur la partie intramembranaire du VEGFr.

Ces traitements sont responsables d'effets secondaires qu'il faut bien connaître et maîtriser. L'oncologue doit se transformer en cardiologue (HTA, thrombose/hémorragie, insuffisance cardiaque), dermatologue (syndrome main-pied, coloration tégumentaire ou cutanée, rash cutané, mucite, eczéma/xérose cutanée, alopecie), endocrinologue (dysthyroïdie, hypertransaminémie), gastroentérologue (perforation digestive, diarrhée, nausée/vomissement), neurologue (leucoencéphalopathie postérieure), hématologue (thrombopénie, leuco-neutropénie) ou néphrologue (protéinurie, syndrome néphrotique) pour gérer les effets secondaires de ces nouvelles thérapeutiques.

La connaissance des interactions et les influences sur les analyses biologiques courantes sont indispensables au clinicien pour une meilleure sélection des patients et réduire le risque de complication. Des recommandations sur la conduite à tenir en cas d'effets secondaires sont disponibles et constituent une aide appréciable pour le clinicien (Thecitox).

Dr. Nicolas GIRARD, Pneumologue, Hospices de Lyon

Evolutions et perspectives: biomarqueurs et résistances, nouvelles molécules.

Les anti-angiogéniques représentent une avancée thérapeutique majeure dans la prise en charge des patients porteurs de cancer bronchique non à petites cellules. Le principal anti-angiogénique disponible est le bevacizumab, anticorps monoclonal ciblant le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Contrairement aux thérapeutiques ciblées inhibitrices de voies de signalisation oncogéniques, aucun biomarqueur systémique, circulant, tissulaire, ou radiologique prédictif d'efficacité n'a été mis en évidence à ce jour pour le bevacizumab. Les études en cours sur les sous-groupes de patients présentant une réponse tumorale majeure et/ou ayant un bénéfice prolongé du traitement anti-angiogénique, sont prometteuses ; ainsi, les taux sériques de VEGF et certains polymorphismes dans le gène du VEGF semblent être associés à une meilleure réponse tumorale. Des études cliniques prospectives sont en cours pour valider l'utilisation de ces biomarqueurs pour la prise de décisions thérapeutiques.

L'identification de sous-groupes de patients répondeurs est cruciale pour le développement des nouveaux agents anti-angiogéniques. En effet, de nombreuses études de phase I-II évaluant des molécules ciblant la vascularisation tumorale ont été rapportées au cours des dernières années, avec des résultats souvent décevants, en partie liés à l'absence de sélection des patients sur les caractéristiques moléculaires de la tumeur.

Un des enjeux actuels est l'évaluation des inhibiteurs spécifiques de la tyrosine kinase du récepteur au VEGF, actuellement en cours, avec plusieurs essais cliniques de phase III. Ces agents sont développés à la fois en mono-thérapie ou en association à la chimiothérapie standard, en première ou en seconde ligne thérapeutique, pour les adénocarcinomes comme pour les carcinomes épidermoïdes.

Le ciblage de l'angiogénèse est donc l'un des champs d'investigation les plus prometteurs en oncologie thoracique, à la fois sur le plan conceptuel, biologique, et clinique.