trois approches innovantes présentées au Congrès de l'ASCO

L'étude de phase I MPDL3280A ainsi que les études de phase II BRF 113928 et TASTE (IFCT) ont été présentées en session orale. Gustave Roussy (Villejuif)
a mené
ces études qui ouvrent de nouvelles perspectives en matière de médecine personnalisée du cancer du poumon.

Essai MPDL3280A : un anticorps monoclonal permet d'activer la réponse immunitaire anticancéreuse chez les patients exprimant PD-L1

Une étude multicentrique internationale de phase I à laquelle a participé le Pr Jean-Charles Soria, a également été présentée en session orale.

Conduite dans 14 centres aux États-Unis, 3 centres en France, 1 en Espagne et 1 au Royaume-Uni, elle a inclus 140 patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) au stade métastatique, ayant généralement subi au préalable une autre forme de thérapie (chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie). L'analyse des résultats révèle les données d'efficacité et de toxicité très prometteuses d'un anticorps gén étiqueme nt modifié ciblant PD-L1,
une molécule produite à taux élevés dans les cancers du poumon semblant inhiber la réponse immunitaire anticancéreuse.

PD-L1 apparaît comme un point de contrôle majeur du système immunitaire. Son blocage par cet anticorps monoclonal de Genentech (MPDL3280A) permet la réactivation du système immunitaire et l'attaque de la tumeur par les lymphocytes du patient. Le traitement a été bien toléré (pas de toxicité sévère) chez les 52 patients évalués, traités par des injections toutes les trois semaines. L'efficacité rapportée sur l'ensemble des patients de la phase I est de 36 % de réponse objective ; elle atteint 80 % dans les CBNPC exprimant PD-L1, contre 14 % lorsque le cancer est PD-L1-négatif. Ces résultats préliminaires, qui suggèrent un profil de tolérance très favorable et un haut niveau d'efficacité, ouvrent de nouvelles perspectives dans le traitement du cancer du poumon.

Essai BRF 113928 : une première preuve clinique de l'efficacité d'une thérapie ciblant une mutation du gène BRAF

Le docteur David Planchard, pneumo-oncologue au sein du comité de pathologie thoracique à Gustave Roussy, a présenté une étude prospective rapportant pour la première fois le bénéfice potentiel du dabrafenib, une thérapie ciblant une mutation du gène BRAF (mutation activatrice V600E, qui entraîne la prolifération des cellules tumorales) chez des patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). Cette anomalie moléculaire est retrouvée dans environ 2 % des CBNPC, principalement des adénocarcinomes.
Elle constitue déjà une cible thérapeutique majeure chez les patients atteints d'un mélanome, porteurs de la mutation dans plus de 50 % des cas.

Les données intermédiaires présentées portent sur les 25 premiers patients inclus dans l'étude. Tous étaient atteints d'un adénocarcinome avec la mutation V600E, en progression tumorale après au moins une ligne de traitement. Leur âge médian était de 66 ans, la majorité des patients étant de sexe masculin et 17 étant fumeurs (16 anciens fumeurs et 1 fumeur actif). Lors de l'analyse des données, 12 patients (48 %) étaient encore sous traitement, les autres ayant dû l'interrompre principalement en raison d'une progression tumorale.

Le Dabrafenib a montré une activité anti-tumorale prometteuse, avec un taux de réponse global de 40 % et un taux de control de la maladie de 60%. Les réponses tumorales étaient généralement prolongées et deux patients étaient sous traitement depuis plus d'un an lors de l'analyse des données. Le traitement (per os) est généralement bien toléré, et l'étude a atteint le taux de réponse minimum (plus de 3 patients parmi les 20 premiers traités) pour poursuivre la deuxième étape, avec l'inclusion de 20 autres patients prétraités et de 20 patients en première ligne thérapeutique. Il s'agit de la première preuve clinique de l'efficacité du ciblage thérapeutique de BRAF dans le CBNPC.

Essai TASTE : un choix thérapeutique guidé par la biologie est envisageable chez les patients porteurs d'une mutation EGRF ou exprimant la protéine ERCC1

Le Pr Jean-Charles Soria présente les premiers résultats de l'essai clinique TASTE, mené en France sous l'égide de l'Intergroupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT ).

Cet essai a été initié pour comparer l'efficacité du traitement standard actuel - une chirurgie suivie d'une chimiothérapie au cisplatine - à un traitement adapté en fonction du profil moléculaire de la tumeur chez des patients opérés d'un cancer du poumon non à petite cellule (NAPC) , de stade II-III, de type épidermoïde et sans atteinte des ganglions du médiastin.
Présenté à l'ASCO, le premier volet a consisté en un essai de phase II ayant pour objectif de vérifier la faisabilité d'une adaptation thérapeutique à l'analyse de biomarqueurs innovants.

Dans cette étude randomisée, 150 patients recrutés entre mai 2009 et juillet 2012 ont été répartis en deux groupes. La moitié des patients a reçu le traitement standard. Dans le second groupe, les tumeurs ont été analysées pour deux biomarqueurs après exérèse complète : l'hôpital Tenon (Paris) s'est chargé de la détection d'une mutation du gène EGRF, tandis que Gustave Roussy examinait le niveau d'expression de la protéine ERCC1.

Le statut de ces biomarqueurs a guidé un choix thérapeutique à la carte. Sept patients porteurs d'une mutation EGRF prédictrice de l'efficacité d'une thérapie ciblée, l'erlotinib (un traitement oral de la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase), ont reçu cette molécule à la place du cisplatine. Seize patients exprimant ERCC1 ont fait l'objet d'un suivi étroit mais n'ont pas été traités par chimiothérapie, cette enzyme étant connue pour induire une résistance au cisplatine. Tous les autres patients des deux groupes ont reçu du cisplatine, avec un très bon profil de tolérance.

La faisabilité d'un essai national permettant de proposer aux patients un traitement post-opératoire à la carte a été démontrée. En effet, 80 % des patients ont pu débuter leur traitement en ayant connaissance du statut des deux biomarqueurs. Le nombre de patients inclus est trop faible et le délai de suivi trop court pour tirer des conclusions sur l'efficacité de cette stratégie. Malheureusement, le second volet de l'essai (phase III), qui devait permettre de la valider, a dû être annulé car la fiabilité d'ERCC1 en tant que biomarqueur s'est avérée insuffisante, avec un taux de positivité du test de 25 % contre 44 % attendu. D'autres résultats récemment publiés par la même équipe dans la revue New England Journal of Medicine indiquent que seule une forme particulière de cette protéine, l'isoforme ERCC1-202, possède une réelle valeur prédictive. Or, on ne dispose pas encore de test pour la détecter. À l'heure actuelle, la combinaison optimale de biomarqueurs à tester et de traitement à délivrer restent donc à définir.

/ A propos de Gustave Roussy

Gustave Roussy, premier centre de lutte contre le cancer en Europe, constitue un pôle d'expertise global contre le cancer entièrement dédié aux patients. Il réunit sur un même site 2 600 professionnels dont les missions sont le soin, la recherche et l'enseignement.

En consacrant près de 20% de son budget à la recherche, l'Institut affiche clairement sa volonté de promouvoir la recherche comme moteur de l'innovation au bénéfice des patients. Et ablissement de santé privé d'intérê
t collectif, il est
habilité à recevoir des dons et legs.

Gustave Roussy en chiffres (en 2012) : 353 lits et 88 places de jour ; 46 000 patients dont 12 000 nouveaux par an
;
1 patient sur
4 participe à un essai clinique
(2 813 en 2012) ; 524 patients en essais précoces en phases I/II en 2012 ; 31 essais précoces spécifiques d'un cancer d'organe en 2011 et 450 patients ayant bénéficié d'une analyse moléculaire de leur t
umeur ; 300 études cliniques en
cours.

www.gustaveroussy.fr