



Biothérapies et Cancer Colorectal : changement de CIBLE ou de PARADIGME ?

Pr François GOLDWASSER
unité d'oncologie médicale
groupe hospitalier COCHIN

Cibles thérapeutiques

- TS et 5-FU
- ADN, mismatch repair, et oxaliplatine
- topoisomérase I et irinotécan
- rec EGF et anti-rec EGF
- VEGF et anti-VEGF

Qu 'attendre des... anti-rec EGF ?...anti-VEGF ?

- Chaque arrivée d'un nouvel anti-tumoral de **MECANISME D 'ACTION ORIGINAL**
- induisant au moins 5% de taux de réponse en 2e ligne
- s'est traduite par un **GAIN en SURVIE** des patients
- 5-FU....irinotécan...oxaliplatine

Qu'est-ce qu'une thérapeutique ciblée ?

- issue d'un screening/synthèse ORIENTÉES.
 - Ex: *Glivec, biothérapies*
- Cible CLE DANS L'ONCOGENESE et/ou LA SURVIE
 - ex: *Glivec, hormonothérapies*
- l'analyse du phénotype de la cible permet de PREDIRE L'EFFET thérapeutique
 - ex: *anti Her2Neu, anti-estrogènes*
- l'action est sélective: elle respecte les tissus sains

Relation rec-EGF et effet anti-tumoral

Patient Selection Is EGFR overexpression needed ?

IMC-C225 in Colorectal

Saltz. ASCO 2001

EGFR level	Response Rate
1+	24%
2+	21%
3+	23%

IMC-C225 in H&N

Baselga. ASCO 2002

EGFR level	Response Rate
1+	10%
2+	13%
3+	13%

Les anti-rec EGF ne sont PAS des thérapeutiques CIBLEES

- Rec EGF est clé dans l 'oncogenèse et la survie des cellules tumorales ? **NON**
- il existe une relation entre le blocage du rec EGF et l'effet anti-tumoral ? **NON**
- l'analyse de la cible permet de prédire l'effet thérapeutique ? **NON**
- le traitement respecte les tissus sains ? **NON**

Les anti-rec EGF

- Avantages
 - maniement facile
 - faciles à associer à une chimiothérapie à pleines doses
 - alternative à l 'escalade de dose d 'irinotécan
- Limites
 - absence de test prédictif d'efficacité

Angiogenèse : phénomène régulé

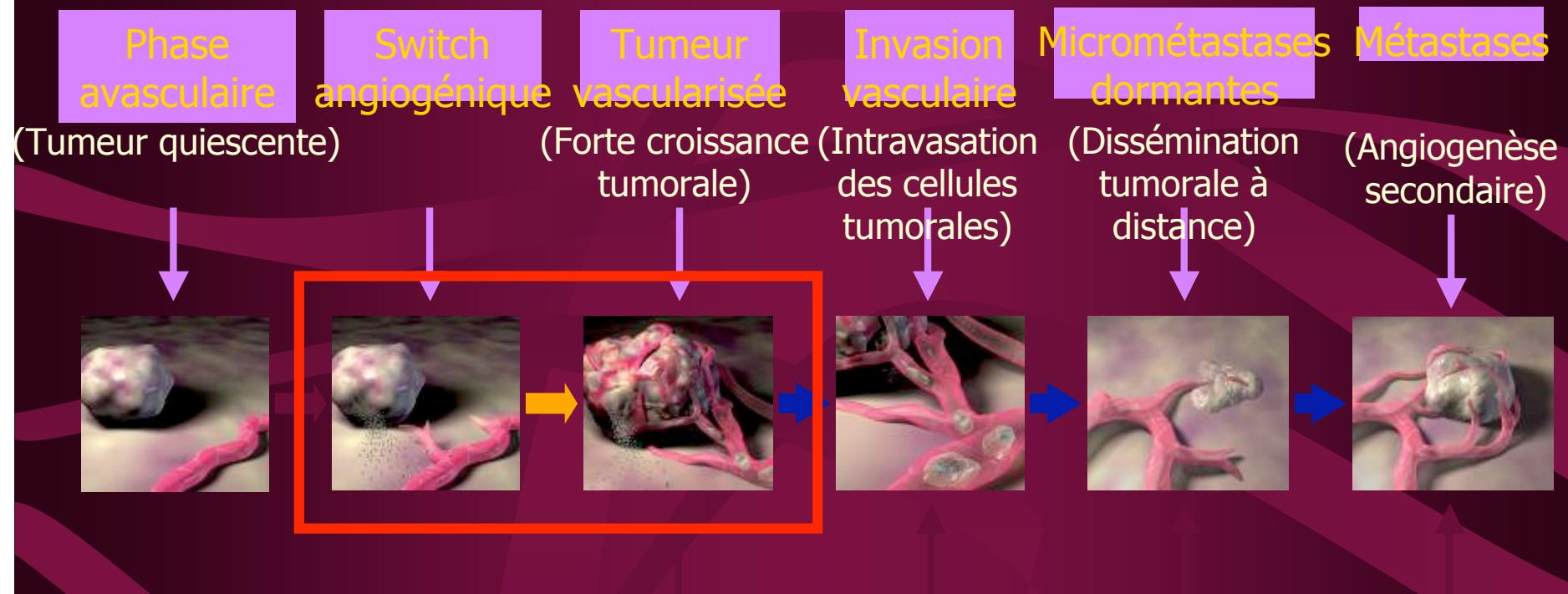
- Promoteurs
- VEGF
- aFGF
- bFGF
- TGF- α , β
- EGF
- TNF- α
- Angiogénine
- IL-8
- Ang-1, 2
- Inhibiteurs
- Thrombospondine (TSP)
- Angiostatine
- Endostatine
- Vasostatine
- Prolactine
- Hormone de croissance
- Canstatine
- Tumstatine
- Interféron- α (IFN- α)

Ferrara N. Kidney Int
1999;56:794–814

Les anti-VEGF ne sont PAS des thérapeutiques CIBLEES

- VEGF est clé dans l 'oncogenèse et la survie des cellules tumorales ? **OUI/NON**
- il existe une relation entre le blocage du VEGF et l'effet anti-tumoral ? **MODELE ?**
- l'analyse de la cible permet de prédire l 'effet thérapeutique ? **NON ETUDIE**
- le traitement respecte les tissus sains ? **NON**

Angiogenèse et croissance tumorale



Rôle de l'angiogenèse aux différents stades de la croissance tumorale

D'après Poon RT-P, et al. J Clin Oncol 2001;19:1207–25

Expression du VEGF et hypoxie tumorale

- L'ARNm de VEGF est rapidement exprimé en présence d'hypoxie¹⁻⁴
- L'ARNm de VEGF est fortement exprimé à proximité des zones de nécroses tumorales⁴
- L'hypoxie est le plus puissant inducteur d'expression du gène *VEGF*⁵

¹Minchenko A, et al. Lab Invest 1994;71:374-9

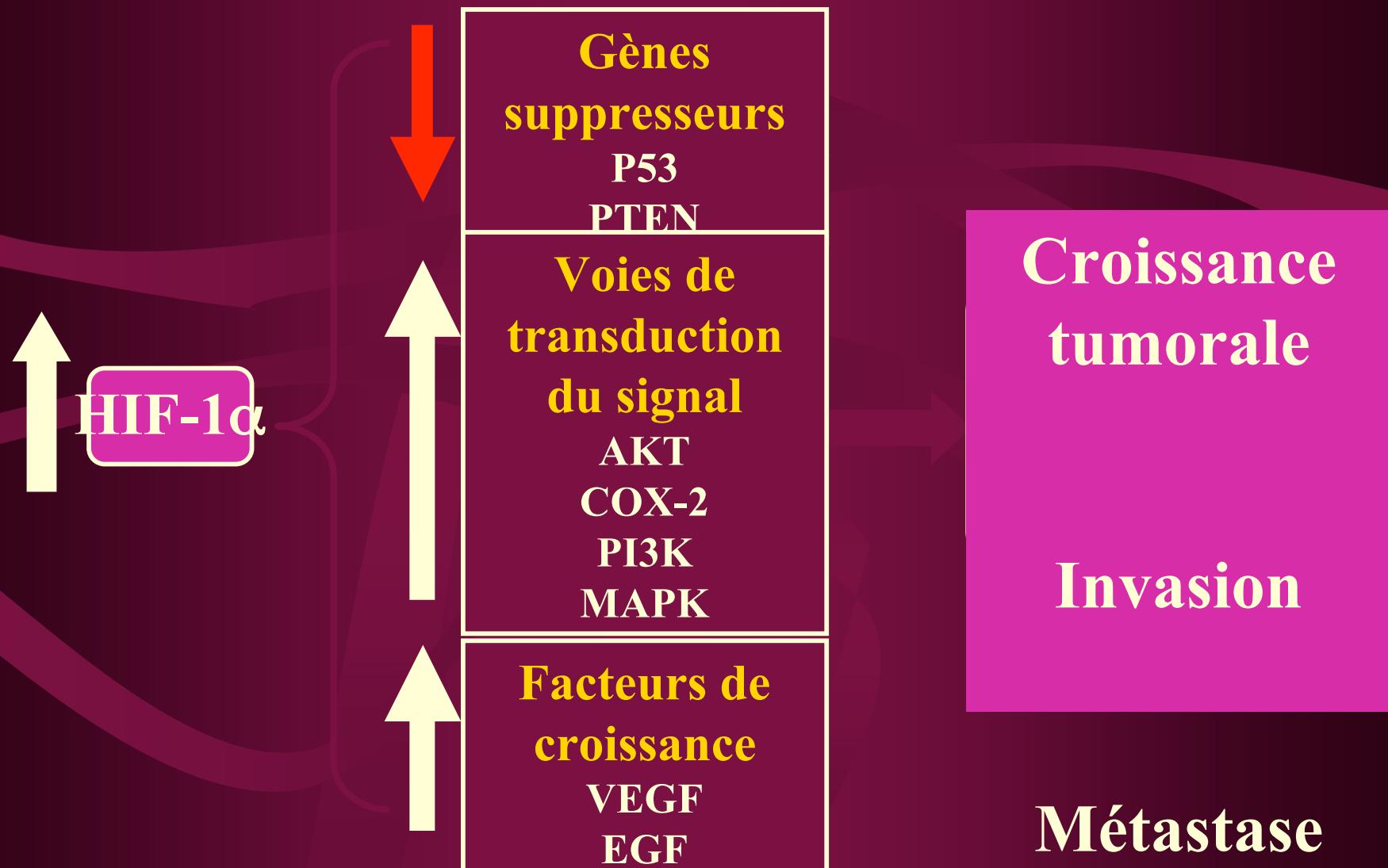
²Shima DT, et al. Mol Med 1995;1:182-93

³Brogi E, et al. Circulation 1994;90:649-52

⁴Shweiki D, et al. Nature 1992;359:843-5

⁵Ferrara N, Davis-Smyth T. Endocr Rev

Interaction HIF-1 / gènes du cancer



Objectifs thérapeutiques (1)

AUGMENTER le TAUX DE RESECARILITE

- TRAITER « VITE LARGE ET FORT »
 - des patients métastatiques : effet plus rapide et plus intense sur les volumes tumoraux
 - réduction des clones secondairement RESISTANTS
- Place des biothérapies ?

De réels progrès ...mais à optimiser

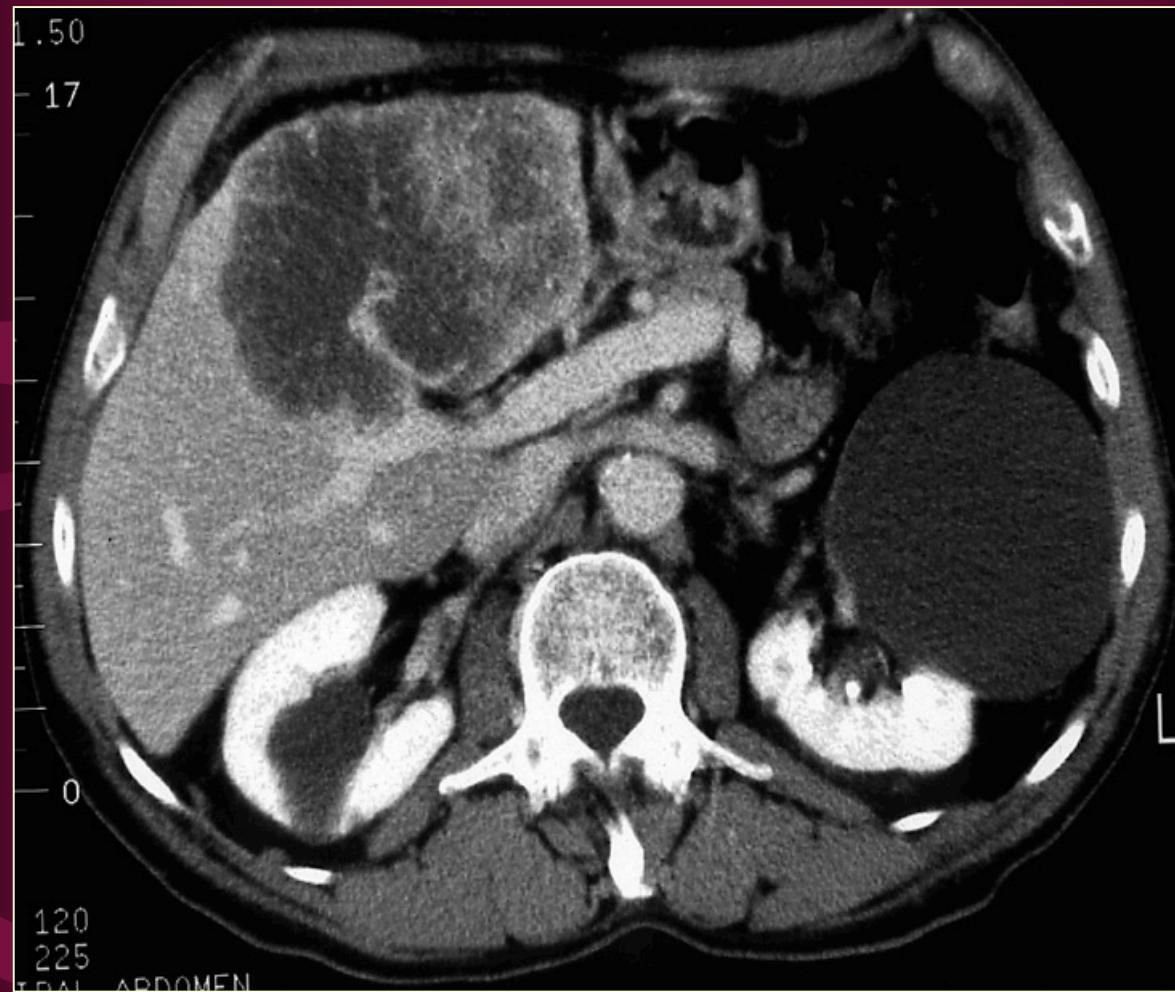
- Anti-rec EGF : utilisation facile mais comment détecter les répondeurs potentiels ?
- Anti-VEGF : spectre plus large mais comment repérer les patients à risque de toxicité grave ?

Lésions multiples bilobaires



Lésion unique centrale

Atteinte pédiculaire bilatérale



Hypothèses du jour

- Il ne faut pas faire d 'anti-VEGF en pré-opératoire
 - proposé VRAI car interaction possible avec la cicatrisation
 - probablement FAUX ? Car réduction du risque hémorragique et de l 'implantation des embols vasculaires per-opératoires
- En pré-opératoire, à distance de l 'intervention, on peut le faire quelles que soient les métastases hépatiques
 - proposé VRAI ; probablement FAUX ? Attention à la distance aux vaisseaux ? Autres..?

Objectifs thérapeutiques (2)

BLOQUER LA PROGRESSION TUMORALE

- « longtemps, individualisé, bien toléré »
- efficacité des biothérapies ?
- patients métastatiques inopérables OUI
- patients métastatiques en rémission post-chirurgie ?
- situation adjuvante ?

Quels obstacles à la curabilité dans le cancer colorectal métastatique ?

- Perte d'efficacité des cytotoxiques
- difficultés de détecter et traiter la maladie résiduelle micro-métastatique

Micrométastases

- Résistance à la chimiothérapie:
 - état quiescent
 - sélection
 - état protégé (?)
 - manque de drogues assez actives ?

Conclusion: Perspectives Thérapeutiques

- Chimiothérapie à LARGE SPECTRE (« *vite et fort* »)
- CHIRURGIE de la maladie résiduelle
- PHENOTYPAGE DES METASTASES réséquées: étude des clones résistants
- traitement SELECTIF de la maladie résiduelle infra-clinique (« *précise et longtemps* »)