



Disponible en ligne sur  
ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
EM|consulte  
www.em-consulte.com



## Cibler aussi le mésothéliome pleural malin et le cancer bronchique à petites cellules ?

### Targeting also malignant pleural mesothelioma and small cell lung cancer?

L. Greillier

Service d'oncologie multidisciplinaire et innovations thérapeutiques, INSERM UMR 911, Université de la Méditerranée, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, hôpital Nord, Chemin des Bourrely, 13915 Marseille cedex 20, France

#### MOTS CLÉS

Angiogenèse ;  
Apoptose ;  
Facteur de croissance ;  
Inhibiteur tyrosine-kinase ;  
Traitements

#### Résumé

Au cours des dernières années, les avancées obtenues dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules sont essentiellement imputables au développement des thérapies ciblées. Cette stratégie s'est-elle avérée pertinente dans le mésothéliome pleural malin (MPM) et le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) ?

Cette revue de la littérature décrit les essais thérapeutiques ayant évalué, chez des patients souffrant de MPM ou de CBPC, des traitements ciblés. En suivant la classification de Hanahan et Weinberg, les molécules sont présentées selon leurs capacités d'inhibition des signaux de prolifération, d'activation de l'apoptose et d'inhibition de l'angiogenèse.

Bien qu'aucune thérapie ciblée ne dispose aujourd'hui d'autorisation de mise sur le marché dans le MPM et le CBPC, quelques essais thérapeutiques ont rapporté des résultats encourageants et des études de phase III sont actuellement en cours. Aussi, les efforts de recherche clinique, ainsi que les travaux de recherche de transfert, doivent être poursuivis.

© 2011 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### KEYWORDS

Angiogenesis;  
Apoptosis;  
Growth factor;  
Therapeutics;  
Tyrosine kinase inhibitor

#### Summary

During the last years, advances in non-small cell lung cancer treatment are mainly attributable to the development of targeted therapies. Does this strategy turned out to be relevant in malignant pleural mesothelioma (MPM) and in small cell lung cancer (SCLC)? The present literature review describes clinical trials assessing targeted therapies in patients with MPM or SCLC. In accordance with the Hanahan and Weinberg classification, agents are presented according to their abilities to inhibit proliferative signaling, to enhance apoptosis and to inhibit angiogenesis.

Although no targeted agent has been yet approved for MPM or SCLC treatment, a few clinical trials reported encouraging results and some phase III studies are ongoing. Therefore, clinical and translational research efforts must continue.

© 2011 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Correspondance.

Adresse e-mail : laurent.greillier@ap-hm.fr (L. Greillier).

Le mésothéliome pleural malin (MPM) et le cancer bronchique à petites cellules (CBPC) sont deux tumeurs thoraciques agressives, qui partagent un sombre pronostic. Pour l'une comme pour l'autre, le traitement étiologique repose essentiellement sur la chimiothérapie cytotoxique. Les résultats de celle-ci ne peuvent toutefois être considérés comme satisfaisants.

Les progrès accomplis au cours des dernières années en oncologie d'une manière générale, et dans le cadre du cancer bronchique non à petites cellules en particulier, sont essentiellement imputables au développement des thérapies ciblées.

Cette revue de la littérature décrit les essais thérapeutiques ayant évalué des traitements ciblés chez des patients souffrant de MPM ou de CBPC. Les résultats sont présentés selon la classification, récemment actualisée, de Hanahan et Weinberg [1].

## Signaux de prolifération

Schématiquement, la plupart des signaux de croissance cellulaire commencent par l'activation d'un récepteur membranaire, induisant une cascade métabolique de protéines cytoplasmiques chargées de la transduction des signaux jusqu'au noyau. Des effecteurs nucléaires sont alors activés, conduisant à la division cellulaire et à la prolifération. Ces trois grandes étapes constituent des cibles thérapeutiques potentielles.

## Récepteurs membranaires (Tableau 1)

Le récepteur au facteur de croissance épithélial (EGFR) est une molécule rarement surexprimée dans le CBPC, alors que dans le MPM, elle est exprimée dans plus de 2/3 des cas. Dans une étude de phase II, le **gefitinib**, un inhibiteur tyrosine-kinase de l'EGFR (EGFR-TKI), a été évalué dans le MPM en 1<sup>re</sup> ligne thérapeutique [2]. Le taux de réponse (TR) était seulement de 4 %, et l'expression de l'EGFR en immunohistochimie (IHC) n'était pas corrélée au contrôle de la maladie. Dans le CBPC, l'efficacité du gefitinib paraît encore moindre [3]. L'erlotinib, un autre EGFR-TKI, a été administré en 1<sup>re</sup> ligne thérapeutique chez des patients souffrant de MPM [4]. Dans cette étude de phase II, aucune réponse objective (RO) n'a été observée. Il en a été de même pour l'association erlotinib-bevacizumab (anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF)) chez des patients préalablement traités pour un MPM [5].

L'imatinib, un inhibiteur de tyrosine-kinase ciblant le récepteur au facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) et c-Kit, était considéré comme pouvant jouer un rôle central dans l'oncogenèse du MPM et du CBPC. Trois essais de phase II, évaluant l'imatinib en monothérapie de 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne pour CBPC, n'ont pas mis en évidence de RO ni de stabilisation de la maladie [6-8]. Une étude de phase II a évalué l'intérêt de l'imatinib en traitement de maintenance, après une chimiothérapie de 1<sup>re</sup> ligne associant irinotécan et cisplatine, chez des patients porteurs de

Tableau 1 Inhibiteurs tyrosine-kinase de l'EGFR et du PDGFR dans le MPM et le CBPC.

Auteur [référence]	Agent	Patients, situation	N	TR (%)	TC (%)	SSP (mois) [IC 95 %]	SG (mois) [IC 95 %]
Govindan [2]	Gefitinib	MPM, 1 <sup>re</sup> ligne	43	4	53	2,6 [1,5-4,2]	6,8 [3,5-10,3]
Moore [3]	Gefitinib	CBPC, 2 <sup>e</sup> ligne	19	0	11	1,6 [0,7-1,9]	NR
Garland [4]	Erlotinib	MPM, 1 <sup>re</sup> ligne	63	0	42	2 [2-4]	10 [5-13]
Jackman [5]	Erlotinib + bevacizumab	MPM, 2 <sup>e</sup> ligne (88 %)	24	0	50	2,2 [1,4-5,9]	5,8 [2,8-10,1]
Soria [6]	Imatinib	CBPC, 1 <sup>re</sup> et 2 <sup>e</sup> ligne	19	0	NR	1,2 [NR]*	NR
Dy [7]	Imatinib	CBPC, 2 <sup>e</sup> ligne	29	0	0	1,1 [NR]*	5,3 [NR]*
Krug [8]	Imatinib	CBPC, 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> ligne	12	0	0	< 1 [NR]	2 [NR]
Schneider [9]	Imatinib	CBPC, maintenance	14	3	21	4,3 [2,9-4,8]	7,8 [5,7-10]
Spigel [10]	Imatinib + CBDCA + CPT11	CBPC, 1 <sup>re</sup> ligne	68	66	78	5,4 [4,3-6,0]	8,4 [6,3-10,5]
Mathy [11]	Imatinib	MPM, 1 <sup>re</sup> ligne (92 %)	25	0	NR	NR	13,1 [NR]
Porta [12]	Imatinib	MPM, 2 <sup>e</sup> ligne (82 %)	11	0	36	1,8 [NR]	4,6 [NR]
Miller [13]	Dasatinib	CBPC, 2 <sup>e</sup> ligne	43	0	16	1,3 [1,3-1,5]	3,9 [3,4-6,9]
Dudek [19]	Dasatinib	MPM, 2 <sup>e</sup> ligne	46	2	25	2,1 [1,8-3,8]	6 [4,3-7,8]

EGFR : récepteur au facteur de croissance épithélial ; PDGFR : récepteur au facteur de croissance dérivé des plaquettes ; N : nombre de patients ; TR : taux de réponse (réponses complètes et partielles) ; TC, taux de contrôle (réponses et stabilités) ; SSP : médiane de survie sans progression ; SG : médiane de survie globale ; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; NR : non rapporté ; CBDCA : carboplatine ; CPT11 : irinotécan. \*sous-groupe des CBPC sensibles.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4216119>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4216119>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)