

Edito

Nouvelles voies de recherche pour les cancers de la tête et du cou en rechute ou métastatique

Florence DUFFAUD / Sébastien SALAS

La majorité des patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, présentent **d'emblée une tumeur localement évoluée (stades III à IVB).**

Malgré un traitement multimodal agressif, une proportion importante de patients présente une récurrence de leur maladie jusqu' à 60% de risques de rechute locale et, jusqu'à 30% de risques de métastases à distance.

- Une minorité de patients qui présentent une récurrence purement locale est accessible à une chirurgie de sauvetage et/ou une ré-irradiation. Ces traitements rendent possibles une survie à long terme.
- Pour l'écrasante majorité des patients avec une maladie récidivante et/ou métastatique (R/M), le pronostic vital reste sombre à court terme avec une médiane de survie globale d'environ 6 à 9 mois et au mieux, 30% de patients survivants à 5 ans, illustrant **la nécessité urgente de développer des options thérapeutiques nouvelles pour prolonger la survie globale tout en respectant la qualité de vie, notamment en participant à des essais cliniques.**

En effet, pour les patients présentant une maladie récidivante/métastatique, jusque récemment, la chimiothérapie systémique palliative était basée sur un *doublet* à base de sel de platine, combiné avec du 5 Fluorouracile ou un taxane permettant une médiane de survie sans progression (SSP) de 3 à 4 mois et, une survie globale médiane de 6 à 9 mois seulement.

A présent, l'association d'une thérapie ciblée anti-EGFR (cetuximab, anticorps monoclonal anti-EGFR) couplée à la chimiothérapie à base de sel de platine, permet d'obtenir une médiane de survie globale de 10 mois pour ces patients, soulignant cependant le manque d'efficacité durable.

Le Cancer Genome Atlas Research Program présenté au congrès américain de cancérologie (ASCO) en 2013 a révélé le premier « whole-exome sequencing » des cancers tête et cou, il a mis en évidence de nombreuses altérations génétiques sur des oncogènes, des gènes suppresseurs de tumeurs, des voies oncogéniques et des récepteurs à activité tyrosine kinase dans ces tumeurs.

Les altérations génomiques retrouvées dans ces tumeurs, impliquent plusieurs voies de signalisations, incluant les voies CDKN2A/p16 et Rb ; les voies p53 et MDM2 ; la voie EGFR et les voies RAS ; PI3K et SRC ainsi que la voie NOTCH.

Parmi toutes ces altérations, les 4 altérations les plus fréquentes et théoriquement « ciblables » (targetables) sont : **EGFR – FGFR - CDKN2A et PI3KCA.**

En dehors du cetuximab, les autres anticorps monoclonaux anti-EGFR (panitumumab, zalutumumab et nimotuzumab) développés en phase III pour le panitumumab et en phase II pour les deux autres restent pour le moment très décevants.

Centre d'Essais Précoces en Cancérologie de Marseille

De la même manière, les inhibiteurs de récepteurs à activité tyrosine kinase anti EGFR oraux (comme erlotinib, gefinitib, ou lapatinib) ne montrent pas d'effet très positif. D'autres commencent leur développement (comme Olisertib).

Actuellement des « pan PI3K inhibiteurs » sont en cours de développement, soit seuls, soit plutôt associés au cetuximab, comme le buparlisib (BKM-120) ou le PX-866. Des inhibiteurs oraux de Src (tyrosine kinase cytoplasmique) comme le Saracatinib (AZD0530) et le Dasatinib (BMS-354825) sont aussi en développement, déjà en études de phase II dans ces tumeurs récidivantes/métastatiques.

En dehors des thérapies ciblées, **l'immunothérapie est aussi en développement** dans ces carcinomes épidermoïdes tête et cou, en maladie récidivante /métastatique.

Au contraire des autres tumeurs solides, les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, expriment des niveaux élevés d'antigènes tumoraux et une infiltration importante par les lymphocytes T CD8+ qui pourrait être de bon pronostic.

L'immunothérapie avec des inhibiteurs de checkpoints immunitaires comme, les anti-PD-1 (pembrolizumab ou nivolumab) et anti-PD-L1 (durvalumab) s'avère très prometteuse.

A ce jour, des études de phase I, II et même III sont en cours avec le pembrolizumab (anti-PD-1) ou le durvalumab (anti-PD-L1) en première ou deuxième ligne, en monothérapie, en association avec une chimiothérapie standard (type cisplatine -fluorouracile -cetuximab) ou un anti-CTLA-4, là encore, en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne.

L'étude de phase III Checkmate 141 présentée cette année au congrès de l'AACR (American Association for Cancer Research) en avril 2015, a mis en évidence pour la 1^{ère} fois, **une amélioration significative** de la médiane de survie globale :

- chez les patients porteurs de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en récidive/métastatique avec l'immunothérapie
- chez des patients après échec d'une chimiothérapie par sel de platine, passant de :
 - ➡ 5,1 mois dans le bras traitement cytotoxique (methotrexate ou docetaxel) ou cetuximab
 - ➡ 7,5 mois dans le bras nivolumab seul.

Le CEPCM (Centre Essais Précoces en Cancérologie de Marseille) nous permet de participer à des études de phase I, Ib et II dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en rechute/métastatique soit spécifique à cette pathologie, soit par des études Pan-tumeurs.

Actuellement, **2 études de phase I** sont ouvertes pour les patients atteints de carcinomes épidermoïdes tête et cou en rechute/métastatique :

- Etude « Innate IPH2201-203, de phase Ib/II », étudiant **la tolérance et l'efficacité du Monalizumab** (IPH2201, anticorps monoclonal bloquant le récepteur CD94/NKG2A) **combiné au Cetuximab** dans les cancers tête et cou en rechute/métastatique, après échec à un sel de platine
- Etude « D5160C00008 » évaluant **la tolérance et l'efficacité du AZD9291** (Osimertinib, inhibiteur de EGFR) chez les patients ayant une tumeur solide avancée (**dont** les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou)

Centre d'Essais Précoces en Cancérologie de Marseille

Essais en cours de recrutement au CEPCM			
Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
Poumon	Novartis	EGF816 (EGFR inhibiteur) + INC280 (Cmet inhibiteur)	Etude de phase Ib/II, multicentrique, en ouvert, évaluant EGF816 en association avec INC280 chez des patients adultes atteints de cancer du poumon non à petites cellules avec mutation du gène EGF
Poumon	Novartis	INC280 (Cmet inhibiteur) + Erlotinib	Etude de phase Ib/II, en ouvert, multicentrique évaluant l'inhibiteur de cMET INC280, en monothérapie et en association avec erlotinib, versus l'association platine/pemetrexed chez des patients adultes atteints de cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique EGFR muté et cMET amplifié avec résistance acquise aux inhibiteurs de la tyrosine kinase EGFR
Poumon	Novartis	LEE (CDK4/6 inhibiteur) + Ceritinib	Etude de phase Ib/II évaluant l'association du céritinib (inhibiteur ALK) et du LEE011 (inhibiteur CDK4/6) chez des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules ALK-positif
Poumon	Lilly	Necitumumab (EGFR inhibiteur) + Abemaciclib (CDK 4/6 inhibiteur)	Étude de phase 1b multicentrique portant sur un seul bras, avec une cohorte d'extension pour évaluer la tolérance et l'efficacité du necitumumab associé à l'abemaciclib chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade IV
Poumon	Medimmune	MEDI4736 (Anti-PDL1) + Tremelimumab (Anti-CTLA4)	Etude de Phase 1b, en ouvert, évaluant la tolérance et l'efficacité de MEDI4736 en association avec le tremelimumab chez des patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules localement avancé
Tête et cou	Innate	IPH2201 + Cetuximab	Essai de phase Ib/II évaluant IPH2201 en association au cetuximab chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou HPV-positif (+) et HPV-négatif (-) en rechute ou métastatique
Glioblastome	AP-HP	AZD4547 (Inhibiteur FGFR1, 2, 3)	Etude de phase I/II, en ouvert, multicentrique évaluant la tolérance, efficacité, pharmacocinétique et clinique de AZD4547 chez des patients atteints d'un gliome exprimant le gène de fusion FGFR, en rechute ou réfractaire
Hépatocarcinome	BMS	Nivolumab versus sorafenib	Etude de phase I/II, d'escalade de dose, en ouvert, non comparative, étudiant Nivolumab ou Nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé associé ou non à une hépatite virale chronique et une étude randomisée en ouvert évaluant Nivolumab versus Sorafénib chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé naïfs de traitement systémique

Centre d'Essais Précoces en Cancérologie de Marseille

Essais en cours de recrutement au CEPCM			
Organe	Promoteur	Traitements	Titre protocole
Cancer Bronchique à petites cellules/Ovaire/sein/Gastrique	Mediola	MEDI4736 + Olaparib	Etude de phase I/II évaluant MEDI4736 (anti PDL1) en association avec l'Olaparib (inhibiteur PARP) chez des patients atteints de tumeurs solides avancées
Pan Tumeurs	Asta zeneca	AZD9291 (Osimertinib, inhibiteur EGFR)	Etude comparative de phase I, multicentrique, non randomisée, en ouvert, visant à déterminer la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et la tolérance de l'AZD9291 après une dose unique administrée par voie orale à des patients présentant des tumeurs solides avancées et une fonction hépatique normale ou une insuffisance hépatique légère ou modérée
Pan Tumeurs	BMS	Urelumab (anti CD137) + Nivolumab (anti PDL1)	Etude de Phase 1/2 (escalade de dose et expansion) évaluant la sécurité et la tolérance d'Urelumab administré en combinaison avec du Nivolumab chez les patients atteints de tumeurs solides à un stade avancé et/ou métastatique ou de lymphome non-Hodgkinien à cellules B.
Pan Tumeurs	Lilly	MEDI4736 (anti PDL1) + Ramucirumab	Etude de phase I, en ouvert, multicentrique évaluant ramucirumab plus MEDI4736 chez des patients atteints de cancer gastriques ou thoraciques localement avancés, non resecables ou métastatiques
Pan Tumeurs	Roche	RO7009789 (agoniste du CD40) + Atezolizumab (anti-PD-L1)	Etude de phase Ib multicentrique, en ouvert, d'escalade de dose, pour évaluer la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'activité thérapeutique de RO7009789 (agoniste du CD40) en combinaison avec atezolizumab (anti-PD-L1) chez des patients atteints de tumeurs solides localement avancées et/ou métastatiques.

Centre d'Essais Précoces en Cancérologie de Marseille

Essais à venir au CEPCM au cours du prochain trimestre			
Organe	Promoteur	Traitement	Titre protocole
Cancer bronchique à petites cellules/Colorectal/Sarcomes /Urothélial	Medimmune 10	MEDI4736 + Tremelimumab	Etude de phase I, évaluant MEDI4736 (anti-PDL1) en association avec le tremelimumab (anti CTLA 4) chez des sujets atteints de tumeurs solides avancées
Cancer bronchique non à petites cellules/colorectal/gastrique	Sanofi	SAR408701	Etude de première administration évaluant l'efficacité, la pharmacocinétique et l'activité anti-tumorale du SAR408701 chez des patients atteints de tumeurs solides avancées
Cancer bronchique non à petites cellules / Cancer hépatique	Merck Serono	EMR200647-001 / TRAPP	Etude de phase I, en ouvert, escalade de dose pour évaluer la sécurité, la tolérance, pharmacocinétique, l'activité biologique et clinique du MSB0011359C chez des patients atteints de tumeurs solides métastatiques ou localement avancées
Poumon	Halozyme	PRA 107-201	Etude de phase Ib/II, randomisée, multicentrique et multinationale associant une Hyaluronidase humaine recombinée PEGPH20) au Docetaxel comparé au Docetaxel seul chez des sujets atteints de cancer du poumon non à petites cellules localement avancés ou métastatiques
Poumon	Astrazeneca	ATR serine/threonine protéine kinase inhibiteur	Étude de phase I, en ouvert, multicentrique, modulaire, visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique et les premières données sur l'activité antitumorale de doses croissantes d'AZD6738 en association à une chimiothérapie et/ou à des agents modulant la réparation des lésions d'ADN/nouveaux agents anticancéreux chez des patients présentant des tumeurs malignes solides avancées.
Poumon	Boehringer	BI 1482694 et Bevacizumab ou Nintedanib	Etude de phase Ib évaluant BI 1482694 en combinaison du Bevacizumab ou nintedanib chez des patients atteints de cancer poumon non à petites cellules EGFR muté localement avancés ou métastatiques
Pan tumeurs	Genentech	GDC-0919 + MPDL3280A	Phase Ib, en ouvert, étude d'escalade de doses évaluant la tolérance, l'efficacité et la pharmacologie du GDC-0919 administré avec le MPDL3280A chez des patients atteints de tumeurs solides localement avancés ou métastatiques
Mesothélium pleural/peritoneal/ovaire/pancreas/sein triple négatif/poumon non à petites cellules	Bayer	Anetumab ravtansine	Etude de phase I, en ouvert évaluant l'efficacité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'immunogénicité d'anetumab ravtansine chez des patients atteints de tumeurs solides avancées exprimant le gène de la mésothéline et présentant des insuffisances hépatiques ou rénales à différents stades
Sarcomes	AP-HM	Propranolol et cyclophosphamide	Etude de détermination de dose sur un critère modélisant efficacité-toxicité du Propranolol en association avec le cyclophosphamide métronomique à dose fixe, par voie orale, chez les patients atteints d'angiosarcome localement avancé ou métastatique : essai séquentiel collaboratif et innovant du Groupe Sarcome Français (GSF/GETO)

Centre d'Essais Précoces en Cancérologie de Marseille

Au cours du 1^{er} semestre 2016, au sein du Centre d'Essais Précoces de Cancérologie de Marseille, plus de 65 patients ont été inclus dans des essais précoces de phase I.

Par ailleurs, pour permettre un meilleur suivi du patient et des événements indésirables pouvant survenir durant un essai de phase précoce, un réseau « Oncosafety » a été créé au sein de l'AP-HM.

Ce réseau regroupe des experts spécialisés par organe : cardiologie, dermatologie, gastroentérologie, hématologie, hépatologie, néphrologie, neurologie, ophtalmologie, ORL, qui pourront, après analyse des données qui leur sont adressées par mail, programmer un rdv pour déterminer l'imputabilité ou non d'un événement indésirable au traitement à l'étude et adapter la conduite à tenir.

Si vous souhaitez des informations ou adresser un patient, prenez contact avec les référents ci-dessous. L'accès à un questionnaire de pré-screening en ligne vous sera envoyé.

L'équipe de recherche clinique prendra immédiatement contact avec vous.

Pour toute information, contacter :

Dr Annick PELLETIER 04 91 38 46 43 Médecin responsable des études cliniques
Albane TESTOT-FERRY 04 91 38 46 44 Study Manager

annick.pelletier@ap-hm.fr / albane.testot-ferry@ap-hm.fr



CEPCM CLIP² - Hôpital Timone - Bat - 13005 Marseille



cepcm@ap-hm.fr



@APHMphaselonco



<http://fr.ap-hm.fr/cancer/cepcm-phase-1-oncologie-clip2>