



D'après une communication de

**Charles RICORDEL**

Interne de pneumologie.

**Expertise :**

Oncologie thoracique, génétique des cancers bronchiques.

**Déclaration publique d'intérêts :**

Aucun.

**Correspondance :**

2 rue Henri le Guilloux  
CHU de Rennes  
35350 Rennes  
charles.ricordel@gmail.com

## Carcinomes épidermoïdes bronchiques : quelles cibles ?

Les carcinomes épidermoïdes bronchiques (CE) représentent environ 30 % des cancers bronchiques primitifs non à petites cellules. Leur incidence en France semble diminuer depuis les dix dernières années (étude KBP-2010-CPHG). Malgré l'essor des thérapies ciblées, aucune n'est à ce jour recommandée dans le traitement des CE. Où en sommes-nous à ce jour des pistes de thérapie ciblant des anomalies moléculaires dans les carcinomes épidermoïdes ?

### Caractérisation moléculaire et état des lieux

Initialement, le dénombrement des anomalies génétiques tumorales mises en évidence au sein des CE repose en grande partie sur une analyse pangénomique de 178 tumeurs publiée en 2012<sup>[1]</sup>. Cette étude a mis en évidence la présence, dans environ 2 cas sur 3, d'une anomalie moléculaire accessible à une thérapie ciblée en cours d'essai clinique ou préclinique. Celles-ci sont résumées dans la **figure 1**<sup>[2]</sup> et peuvent être classées comme suit.

- Altération d'un récepteur membranaire
  - Amplification du gène *FGFR1*
  - Mutation du gène *DDR2*
  - Mutation/amplification du gène *MET*
- Anomalie des voies de signalisation
  - Mutation/amplification du gène *PI3KCA*
  - Perte du gène *PTEN*
  - Mutation du gène *BRAF*
- Altération de facteurs de transcription
  - Mutation du facteur de transcription p53
  - Amplification du facteur de transcription *SOX2*

### Amplification tumorale du gène *Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1)*

Le récepteur à activité tyrosine kinase FGFR a été identifié dans les années 90 par homologie de séquence. Il existe 4 membres décrits à ce jour. De nombreuses données précliniques suggèrent l'implication du récepteur FGFR1 dans les mécanismes de prolifération cellulaire tumorale, de néo-angiogenèse, d'inflammation et de potentiel

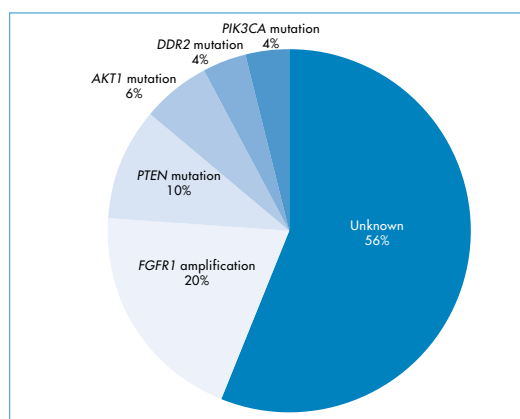
prométastatique et ce, dans de nombreux modèles tumoraux (**figure 2**)<sup>[3]</sup>. L'utilisation d'inhibiteurs pan-FGFR a démontré une efficacité *in vitro* sur des cellules tumorales bronchiques présentant une amplification du gène *FGFR1*<sup>[4]</sup>. Une méta-analyse récente rapporte un taux d'amplification du gène *FGFR1* détecté au sein des CE de l'ordre de 19 %, constituant ainsi une cible thérapeutique de premier ordre<sup>[5]</sup>.

En ce qui concerne les données cliniques, plusieurs molécules inhibitrices pan-FGFR sont en cours d'évaluation dans des essais de phase I ou II : l'AZD4547, le BGJ398 et l'E-3810. Elles présentent un profil de tolérance acceptable (hyperphosphorémie pour l'AZD4547 et le BGJ398) avec cependant un signal d'efficacité décevant (1 cas de réponse partielle parmi 15 NSCLC présentant une amplification du gène *FGFR1* pour l'AZD4547 et 4 cas sur 26 en ce qui concerne le BGJ398). L'E-3810 (lucitanib) est en cours d'évaluation dans un essai de phase 2 restreint aux CE avec amplification du gène *FGFR1*. En effet, un signal intéressant dans cette histologie a été constaté lors une étude de phase 1 incluant plusieurs types de cancers primitifs.

L'une des limites soulevées par ces données récentes, est l'absence de définition homogène de l'amplification du gène *FGFR1* au sein des études. Une standardisation des méthodes d'analyse de cette anomalie génétique et une définition consensuelle d'un résultat anormal reste à définir. De plus, au sein des études de phase 1 rapportées, aucune corrélation n'a été observée entre le niveau d'amplification du gène *FGFR1* et l'importance de la réponse clinique aux inhibiteurs pan-FGFR. En effet, une étude menée sur un panel de lignées tumorales démontre qu'il n'existe aucun lien entre le taux d'amplification du gène *FGFR* et sa transcription ou le taux protéique de *FGFR1*<sup>[6]</sup>. Ainsi, l'amplification du gène *FGFR1* n'apparaît pas être un bon marqueur prédictif de la réponse à ces traitements. Les prochaines études devront rechercher l'existence de nouveaux biomarqueurs prédictifs pour que ces thérapies ciblées soient un jour cliniquement pertinentes dans les CE.

### Mutation tumorale du gène *Discoidin Domain Receptor 2 (DDR2)*

DDR2 est un récepteur à activité tyrosine kinase identifié en 1993 par clonage homologue. Son rôle physiologique n'est aujourd'hui pas clairement identifié bien que la description de cas familiaux de mutations germinales du gène *DDR2* à l'origine d'un syndrome malformatif laisse suspecter son implication dans la prolifération et la différenciation cellulaire<sup>[7]</sup>. Sur le plan oncogénique, des données expérimentales démontrent le rôle du récepteur DDR2 dans le contrôle de la prolifération cellulaire et le potentiel prométastatique (**figure 2**)<sup>[8]</sup>. Plusieurs études de séquençages du gène *DDR2*



**Figure 1** : Dénombrement moléculaire des carcinomes épidermoïdes bronchiques primitifs. D'après <sup>[2]</sup>.

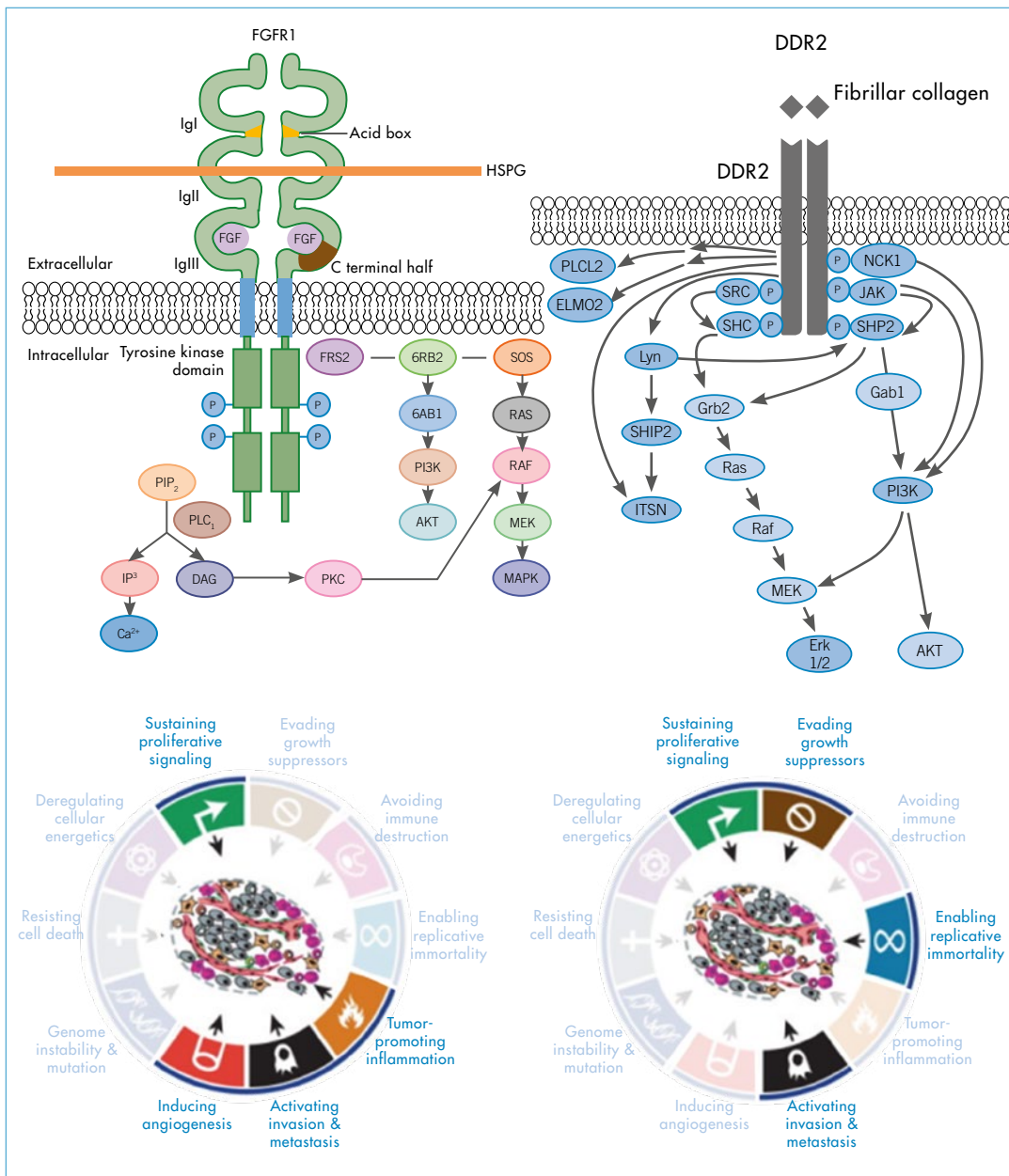


Figure 2 : Récepteurs à tyrosine kinase visés par de potentielles thérapies ciblées dans les CE et mécanismes expliquant leur potentiel oncogénique d'après les données précliniques. D'après [16,17].

au sein des carcinomes épidermoïdes ont été publiées à ce jour. Le taux de mutation varie de 4,6 % à 1,1 % selon les auteurs<sup>[1, 8-10]</sup>. Une influence de l'ethnicité est possible, ces mutations étant moindres dans les populations asiatiques. Il est intéressant d'observer qu'à ce jour, les mutations répertoriées du gène *DDR2* dans les CE sont des mutations faux-sens impliquant préférentiellement les domaines Discoidin1 et Kinase du récepteur. Le caractère oncogénique de ces mutations tumorales est suspecté par la démonstration *in vitro* de l'acquisition d'un phénotype tumoral lorsque des cellules en cultures surexpriment le récepteur *DDR2* muté<sup>[8]</sup>. Cependant, les données cliniques sont à ce jour très limitées puisque seulement deux cas cliniques de CE avec mutation *DDR2 S768R* ont été décrits avec une réponse partielle tumorale après traitement par dasatinib (inhibiteur de Src)<sup>[8, 12]</sup>. Un essai de

phase II évaluant le dasatinib au sein d'un échantillon de CE non sélectionnés a dû être stoppé précocement pour toxicité. Un essai en population ciblée du dasatinib (carcinome épidermoïde avec mutation tumorale du gène *DDR2*) a également été arrêté précocement en raison d'un recrutement trop faible et d'un manque d'efficacité (NCT01514864). L'utilisation d'inhibiteur à tyrosine kinase plus spécifique du récepteur *DDR2* pourrait être une piste de développement intéressante. Enfin, la très grande hétérogénéité de mutations tumorales du gène *DDR2*, le caractère non-exclusif aux carcinomes épidermoïdes (présence décrite dans les adénocarcinomes bronchiques) et l'absence de démonstration clinique d'une sensibilité à une thérapie ciblée font encore discuter à ce jour du caractère « driver » ou « passenger » de ces anomalies génétiques tumorales.

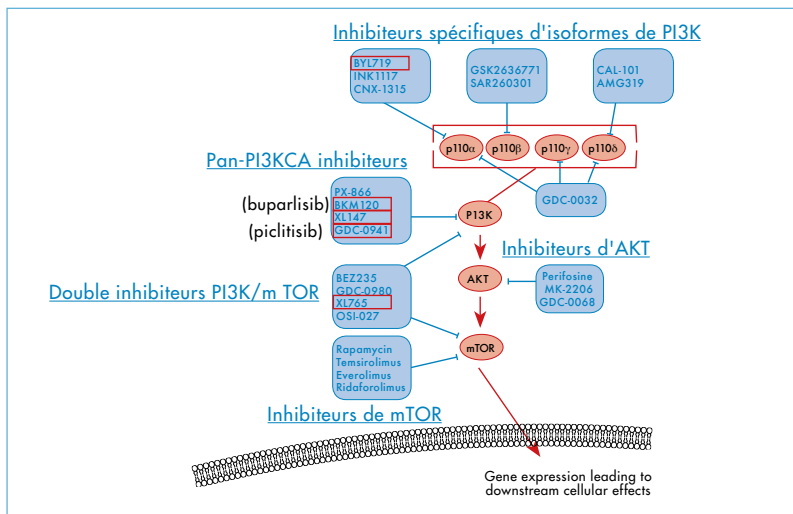


Figure 3 : Voie de signalisation PI3KCA/AKT/mTOR et thérapies ciblées en cours d'évaluation (en rouge dans les cancers bronchiques non à petites cellules dont carcinome épidermoïde. D'après [18]).

addiction oncogénique. De plus, il existe une hypothèse expérimentale qui suggère qu'une d'inhibition *in vitro* de la voie PI3K/AKT/mTOR entraîne une levée d'inhibition de certains facteurs de transcription (FOXO par exemple)<sup>[15]</sup>. Ce mécanisme entraîne, à son tour, la surexpression de récepteurs de facteur de croissance à la surface membranaire promouvant ainsi la survie cellulaire. Cela expliquerait les résultats décevants de nombreux essais précoces testant en monothérapie les molécules inhibitrices de cette voie. La **figure 3** récapitule les principales molécules à l'étude dans les CE concernant l'inhibition ciblée de la voie PI3KCA/AKT/mTOR. Les études de phase I évaluant ces traitements dans les cancers bronchiques non à petites cellules sont en cours. Cependant, à la lumière des données déjà publiées sur ces molécules dans les autres types de cancer, il sera probablement nécessaire de les associer à d'autres agents anti-cancéreux (anti-MEK, immunothérapie, chimiothérapie...) afin de contrer les mécanismes d'adaptation de la cellule tumorale.

### Conclusion

Depuis l'essor des thérapies ciblées en cancérologie thoracique, les CE restent orphelins de telles d'options thérapeutiques (hors immunothérapie). Pourtant des cibles moléculaires fréquentes identifiables techniquement et à fort potentiel oncogénique sont en cours d'exploration dans des essais pré-cliniques et cliniques. Bien que prometteuses, l'amplification du gène *FGFR 1*, les mutations du gène *DDR2* et les anomalies de la voie de signalisation PI3KCA/AKT/mTOR se heurtent à de nombreuses limites. L'hétérogénéité génétique tumorale des CE en lien avec le tabagisme fréquemment associé à ces tumeurs joue probablement un rôle important. Une meilleure connaissance de ces anomalies moléculaires tumorales au sein des CE est nécessaire pour confirmer l'existence d'une véritable addiction de la cellule tumorale à ces signaux de survie anormaux. De plus, pour garantir une pertinence clinique au développement de thérapies ciblées dans les CE, des biomarqueurs prédictifs de réponse thérapeutique devront être validés conjointement.

### Les anomalies de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR

Il s'agit de la voie de signalisation la plus fréquemment altérée dans les tumeurs humaines, témoignant ainsi de son rôle central dans le processus d'oncogénèse. Dans le cas des CE, ces anomalies sont particulièrement fréquentes et on peut les classer en deux grandes catégories :

- anomalies de l'oncogène *PI3KCA* (mutations variant de 3 à 9 % des cas et amplifications variant de 34 à 43 % des cas)<sup>[13]</sup> ;
- perte d'expression du gène *PTEN* (de 21 à 70 % des cas)<sup>[14]</sup>.

Par ailleurs, ces anomalies moléculaires ne sont pas exclusives puisque d'autres altérations moléculaires reconnues comme « driver » peuvent également être présentes (mutation activatrice du gène *EGFR*, translocation *EML4-ALK...*)<sup>[15]</sup>. Cela suggère que l'activation seule de la voie PI3K/AKT/mTOR n'est pas suffisante pour entraîner une authentique

1. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature*. 2012 Sep 27;489(7417):519-25.
2. Drilon A, Rekhman N, Ladanyi M et al. Squamous cell carcinomas of the lung: emerging biology, controversies, and the promise of targeted therapy. *Lancet Oncol*. 2012 Oct; 13(10):e418-26.
3. Tomlinson DC, Lamont FR, Shnyder SD et al. Fibroblast growth factor receptor 1 promotes proliferation and survival via activation of the mitogen-activated protein kinase pathway in bladder cancer. *Cancer Res*. 2009 Jun 1;69(11):4613-20.
4. Dutt A, Ramos AH, Hammerman PS et al. Inhibitor-sensitive *FGFR1* amplification in human non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2011;6(6):e20351.
5. Jiang T, Gao G, Fan G et al. *FGFR1* amplification in lung squamous cell carcinoma: a systematic review with meta-analysis. *Lung Cancer*. 2015 Jan;87(1):1-7.
6. Wynes MW, Hinze TK, Gao D et al. *FGFR1* mRNA and protein expression, not gene copy number, predict *FGFR* TKI sensitivity across all lung cancer histologies. *Clin Cancer Res*. 2014 Jun 15;20(12):3299-309.
7. Bargal R, Cormier-Daire V, Ben-Neriah Z et al. Mutations in *DDR2* gene cause SMED with short limbs and abnormal calcifications. *Am J Hum Genet*. 2009 Jan;84(1):80-4.
8. Hammerman PS et al. Mutations in the *DDR2* kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discov*. 2011 Jun; 1(1):78-89.
9. Brunner AM, Costa DB, Heist RS et al. Treatment-related toxicities in a phase II trial of dasatinib in patients with squamous cell carcinoma of the lung. *J Thorac Oncol*. 2013 Nov;8(11):1434-7.
10. Miao L, Wang Y, Zhu S et al. Identification of novel driver mutations of the discoidin domain receptor 2 (*DDR2*) gene in squamous cell lung cancer of Chinese patients. *BMC Cancer*. 2014 May 24; 14:369.
11. Sasaki H, Shitara M, Yokota K et al. *DDR2* polymorphisms and mRNA expression in lung cancers of Japanese patients. *Oncol Lett*. 2012 Jul;4(1):33-37.
12. Pitini V, Arrigo C, Di Mirto C et al. Response to dasatinib in a patient with SQCC of the lung harboring a discoidin-receptor-2 and synchronous chronic myelogenous leukemia. *Lung Cancer*. 2013 Oct;82(1):171-2.
13. Spoorke JM, O'Brien C, Hwu L et al. Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway alterations are associated with histologic subtypes and are predictive of sensitivity to PI3K inhibitors in lung cancer preclinical models. *Clin Cancer Res*. 2012 Dec 15; 18(24):6771-83.
14. Marsit CJ, Zheng S, Aldape K et al. *PTEN* expression in non-small-cell lung cancer: evaluating its relation to tumor characteristics, allelic loss, and epigenetic alteration. *Hum Pathol*. 2005 Jul;36(7):768-76.
15. Fruman DA, Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2014 Feb; 13(2):140-56.
16. Kelleher FC, O'Sullivan H, Smyth E et al. Fibroblast growth factor receptors, developmental corruption and malignant disease. *Carcinogenesis*. 2013 Oct;34(10):2198-205.
17. Payne LS, Huang PH. Discoidin domain receptor 2 signaling networks and therapy in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014 Jun;9(6):900-4.
18. Heavey S, O'Byrne KJ, Gately K. Strategies for cotargeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in NSCLC. *Cancer Treat Rev*. 2014 Apr;40(3):445-56.