

# Efficacité du gefitinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique chez des patients symptomatiques atteints d'un cancer du poumon à non petites cellules

## Essai randomisé

---

Mark G. Kris, MD

Ronald B. Natale, MD

Roy S. Herbst, MD

Thomas J. Lynch, Jr, MD

Diane Prager, MD

Chandra P. Belani, MD

Joan H. Schiller, MD

Karen Kelly, MD

Harris Spiridonidis, MD

Alan Sandler, MD

Kathy S. Albain, MD

David Cella, PhD

Michael K. Wolf, PhD

Steven D. Averbuch, MD

Judith J. Ochs, MD

Andrea C. Kay, MD

**P**lus de gens aux Etats-Unis décèdent de cancer du poumon à non petites cellules (NSCLC) que de l'ensemble des cancers du sein, colo-rectaux et prostatiques.<sup>1</sup> Chaque année, plus de 60 000 personnes développent des NSCLC de stade IIIB et IV; presque toutes décéderont à la suite d'une extension métastatique. De plus, la plupart des individus développent des symptômes liés directement au cancer du poumon. Ces symptômes sont souvent les premières manifestations de la maladie et ils augmentent en fréquence et sévérité lors de la progression de celle-ci. Toux, essoufflement,

**Contexte** Aux Etats-Unis, un nombre plus important de personnes décèdent de cancer du poumon à non petites cellules (NSCLC) que de l'ensemble des cancers du sein, colorectaux ou prostatiques. Au cours d'expérimentations précliniques, le gefitinib par voie orale a inhibé la croissance des tumeurs NSCLC qui exprimaient le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), un médiateur du signal cellulaire. Des essais de phase 1 ont démontré qu'une fraction de patients ayant un NSCLC, progressant après chimiothérapie, ont sous gefitinib à la fois une diminution des symptômes liés au cancer pulmonaire et une diminution radiologique de la tumeur.

**Objectif** Evaluer les différences de la réponse symptomatique et radiologique chez des patients ayant un NSCLC et recevant des posologies quotidiennes de 250 mg et 500 mg de gefitinib.

**Schéma, environnement et patients** Essai de phase 2, randomisé, en double insu, mené entre novembre 2000 et avril 2001 dans 30 centres américains d'oncologie universitaires et non universitaires. Les patients (n = 221) avaient soit un NSCLC de stade IIIB ou IV pour lequel ils avaient reçu au moins 2 protocoles de chimiothérapie.

**Intervention** Gefitinib quotidien par voie orale, soit à raison de 500 mg (administrés sous la forme de deux comprimés de 250 mg de gefitinib) soit à raison de 250 mg (administrés sous la forme d'un comprimé de 250 mg de gefitinib et un comprimé d'un placebo apparié).

**Critères principaux de jugement** Amélioration des symptômes du NSCLC (augmentation de 2 points ou plus du score du total de l'échelle des cancers pulmonaires du *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung [FACT-L]* instrument) et régression de la tumeur (diminution > 50 % de la taille de la lésion à l'imagerie).

**Résultats** Parmi les 221 patients inclus, 216 ont reçu du gefitinib selon la randomisation. Les symptômes du NSCLC se sont améliorés chez 43 % des patients (intervalle de confiance à 95 % [IC] : 33 %-53 %) recevant 250 mg de gefitinib et chez 35 % (IC 95 % : 26 %-45 %) de ceux recevant 500 mg. Ces bénéfices ont été observés en trois semaines chez 75 % des patients. Des réponses radiologiques partielles ont été observées chez 12 % des patients recevant 250 mg de gefitinib (IC 95 % : 6 %-20 %) et chez 9 % (IC 95 % : 4 %-16 %) de ceux recevant 500 mg. Les symptômes se sont améliorés chez 96 % des patients ayant des réponses radiologiques partielles. La survie globale à un an a été de 25 %. Il n'y a pas eu de différences significatives entre les posologies de 250 mg et de 500 mg pour les taux d'amélioration des symptômes ( $p = 0,26$ ), pour les taux de régression radiologique de la tumeur ( $p = 0,51$ ) et la survie projetée à un an ( $p = 0,54$ ). La posologie de 500 mg a été plus souvent associée à l'apparition d'un rash transitoire de type acnéiforme ( $p = 0,04$ ) et à de la diarrhée ( $p = 0,006$ ).

**Conclusions** Le gefitinib, un inhibiteur oral bien toléré de la tyrosine kinase de l'EGFR, a amélioré les symptômes associés à la maladie et a permis une régression radiologique de la tumeur chez des patients atteints de NSCLC persistant après chimiothérapie.

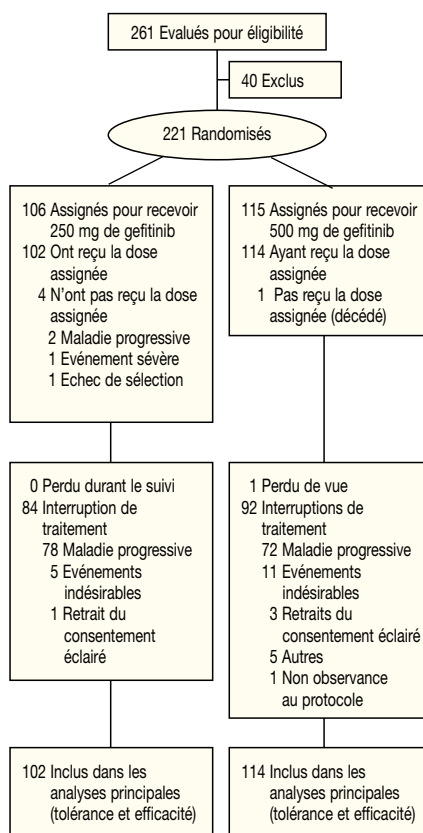
JAMA. 2003; 290: 2149-2158.

www.jama.com

**Les affiliations des auteurs et leurs liens financiers** sont indiqués à la fin de cet article.

**Correspondance** : Mark G. Kris, MD, Memorial Sloan-

Kettering Cancer Center, 1275 York Ave, New York, NY 10021.

**Tableau 1.** Distribution des patients.

perte pondérale, perte d'appétit et oppression thoracique altèrent la qualité de vies déjà plus brèves en raison du NSCLC. Chez les patients ayant un cancer du poumon évolué, le bien-être physique et les modifications de la qualité de vie sont corrélés à la survie.<sup>2</sup> En particulier chez les patients ayant un NSCLC métastatique, qui guérissent rarement, la réduction des symptômes liés au cancer du poumon sans ajouter d'effets indésirables et gênants, est un objectif important des soins. Aucun traitement anticancéreux n'a démontré de bénéfice chez les personnes qui ont recours à des traitements supplémentaires après avoir reçu deux protocoles de chimiothérapie ou plus.

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) régule la croissance de la cellule néoplasique, sa prolifération, son pouvoir invasif et les métastases, et inhibe l'apoptose.<sup>3</sup> Lorsque des ligands se lient à ce récepteur, la molécule est phosphorylée par des tyrosines kinases constitutives, entraînant une activation des voies descendantes.<sup>4</sup> Dans les études précliniques, les agents qui ciblent ces tyrosines kinases bloquent l'activation de l'EGFR et les événements

intracellulaires qui suivent.<sup>5</sup> Les composés qui dissocient les EGFR tyrosine kinases inhibent la croissance des tumeurs humaines qui expriment l'EGFR et entraînent la régression de ces tumeurs qui s'accompagnent de cette surexpression.<sup>5-7</sup> Ces mêmes agents diminuent les taux du facteur de croissance endothélial vasculaire et augmentent l'apoptose.<sup>8,9</sup>

De nombreux éléments suggèrent que l'EGFR intervient chez les patients ayant un NSCLC et peut être ainsi une cible thérapeutique potentielle. L'expression de l'EGFR a été détectée par immunohistochimie dans 62 %<sup>8-11</sup> à 93 % des tumeurs primaires réséquées,<sup>12</sup> et de l'ARNm de l'EGFR a été trouvé dans 100 % des tumeurs.<sup>11</sup> La surexpression de l'EGFR a été corrélée de façon variable aux résultats cliniques.<sup>11,13-15</sup>

Le gefitinib (ZD1839, Iressa, AstraZeneca Pharmaceuticals, Wilmington, Delaware), médicament par voie orale, bloque les EGFR tyrosine kinases et empêche la prolifération induite par l'EGF (epidermal growth factor) des cultures cellulaires. Il inhibe la croissance et entraîne des régressions des xénogreffes de tumeur humaine surexprimant l'EGFR.<sup>5</sup> Lors de son administration à des patients ayant un cancer, le gefitinib inhibe l'activation de l'EGFR au niveau cutané.<sup>16</sup> Les essais de phase I ont mis en évidence que la diarrhée était le facteur limitant des doses à des posologies orales quotidiennes de 700 à 1 000 mg.<sup>17-20</sup> Un protocole de dosage continu du gefitinib a été développé, car on a pensé qu'il représentait le meilleur protocole pour contrecarrer le signal oncogénique continu au niveau de ce récepteur, ainsi qu'on a pu l'observer dans les modèles animaux<sup>5</sup> et le supposer chez les personnes atteintes de cancer. Un rash acnéiforme a été également noté. Contrairement à la chimiothérapie conventionnelle, le gefitinib n'entraîne pas de myélosuppression, de neuropathie ou d'alopécie significative. Dans ces mêmes études de phase I, une amélioration rapide des symptômes et des régressions radiologiques ont été documentées chez les patients ayant un NSCLC et qui avaient précédemment reçu une chimiothérapie.<sup>21</sup>

À la lumière de l'activité préclinique des tumeurs exprimant l'EGFR, des preuves de l'expression de l'EGFR dans le NSCLC et des effets antitumoraux chez les patients ayant un NSCLC persistant après chimiothérapie dans les essais de phase I, nous avons essayé le gefitinib dans un essai de phase II. Nous avons émis l'hypothèse que le blocage des EGFR tyrosine kinases par le gefitinib entraînerait à la fois des bénéfices symptomatiques et des régressions objectives chez les patients ayant un NSCLC. Nous

avons également cherché à savoir s'il existait des différences importantes concernant les résultats ou les effets indésirables en comparant les posologies de 250 mg et de 500 mg de gefitinib en utilisant un schéma randomisé, en double-insu, de phase II.

## MÉTHODES

### Patients

Entre novembre 2000 et avril 2001, 221 patients ont été inclus dans 30 centres aux États-Unis dans le deuxième essai IDEAL<sup>2</sup> (*Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer*). Les patients étaient inclus s'ils avaient une confirmation pathologique de NSCLC, de stade IIIB ou IV,<sup>22</sup> un traitement par deux protocoles ou plus comprenant du cis-platinum ou de la carboplatine et docétaxel, administrés soit en même temps soit séparément, une progression de la maladie ou une toxicité inacceptable lors du dernier protocole de chimiothérapie, un NSCLC symptomatique déterminé par un score de 24 ou moins sur 28 en utilisant l'échelle de mesure du cancer du poumon du *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) quality-of-life instrument*,<sup>23,24</sup> des lésions mesurables ou un indicateur évaluable de la lésion,<sup>25</sup> un indice fonctionnel de l'OMS de 0-2, et s'ils avaient donné leur consentement éclairé écrit. Les patients étaient exclus s'ils avaient reçu une chimiothérapie ou une irradiation au cours des 14 jours précédents, une toxicité non résolue supérieure à un grade 2 en raison de la chimiothérapie antérieure, un nombre de neutrophiles inférieurs à  $1,5 \times 10^9$  cellules/l, un nombre de plaquettes inférieure à  $75 \times 10^9$  cellules/l, un taux de bilirubine supérieur à 1,25 fois la limite supérieure de la normale et des taux d'alanine aminotransférase ou d'aspartate aminotransférase supérieurs à 2,5 fois la limite supérieure de la normale et une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min (0,50 ml/s).

Les patients étaient randomisés en vue de recevoir quotidiennement soit 2 comprimés à 250 mg de gefitinib (500 mg dose totale) soit un comprimé à 250 mg de gefitinib et un placebo apparié (250 mg dose totale). Ces posologies avaient été choisies sur la base des résultats de l'étude de phase I, pour optimiser le potentiel d'activité thérapeutique avec une marge importante de tolérance. Des réponses avaient été observées à des doses aussi basses que 150 mg dans les études de phase I.<sup>21</sup> Le gefitinib et le placebo (tous deux fournis par AstraZeneca Pharmaceuticals) étaient administrés le 1<sup>er</sup> jour de chaque cycle de traitement de 28 jours. Une réduction en aveugle de la dose de 250 à 100 mg ou de 500 à 250 mg était autorisée.

### Evaluation des symptômes

Les évaluations des symptômes ont été faites à l'aide du FACT-L.<sup>23,26</sup> Cet instrument était complété avant le traitement puis tous les 28 jours. De façon hebdomadaire, les patients enregistraient la présence et la sévérité de 7 symptômes à l'aide d'une sous-échelle du cancer du poumon: essoufflement, perte pondérale, clarté des pensées, toux, appétit, oppression thoracique et difficultés respiratoires. La sévérité était évaluée en utilisant une échelle graduée de 0 à 4 (0-1: très symptomatique; 2-3: moins symptomatique; 4: asymptomatique); au score additionné de la sous-échelle du cancer du poumon qui s'échelonnait de 0 à 28, un score de zéro correspondait aux symptômes les plus sévères, et 28 à l'absence de ces 7 symptômes. Il a été démontré qu'une modification de 2 points de ce score additionné était corrélée à la fois à la survie et à l'indice fonctionnel.<sup>23,24</sup> L'amélioration des symptômes demandait confirmation par une augmentation de 2 points sans aggravation intermédiaire au cours des 4 semaines suivantes. Le délai courant jusqu'à l'amélioration des symptômes était mesuré à partir de la randomisation. La durée de l'amélioration était prise en compte à partir de la 1<sup>re</sup> visite au cours de laquelle une modification de 2 points du score additionné de la sous-échelle du cancer du poumon était observée jusqu'à la consultation au cours de laquelle une aggravation apparaissait. Les patients sortaient de l'étude sur la base des critères radiologiques ou de la toxicité.

### Evaluations radiologiques

Les réponses radiologiques partielles demandaient une diminution de plus de 50 % de la taille de la lésion.<sup>25</sup> Les études d'imagerie ont été répétées 4 et 8 semaines après la randomisation, puis toutes les 8 semaines. Comme il avait été prédéfini, l'évaluation de la réponse par les investigateurs a été utilisée dans l'analyse. Quatre-vingt-huit pour cent des participants avaient au moins un indicateur de la lésion mesurable bidimensionnellement. Les critères communs de toxicité du *National Cancer Institute* (NCICTC version 2.0) ont été utilisés pour décrire et quantifier les effets indésirables.

Des échantillons tumoraux destinés aux analyses immunohistochimiques pour l'EGFR ont été demandés chez tous les patients. Parmi les 97 échantillons reçus, 70 étaient valides pour l'analyse. Les résultats de ces tests immunohistochimiques ont été présentés 27 et seront rapportés séparément. Les caractéristiques initiales des 70 patients ayant des échantillons valides étaient similaires pour l'intégralité du groupe inclus.

### Méthodes statistiques

Les patients étaient stratifiés en fonction de l'indice fonctionnel de l'OMS (0-1 vs 2) et selon le nombre de protocoles antérieurs de chimiothérapie (2 vs 3 vs 4 ou plus). Les critères principaux de jugement étaient les taux d'amélioration des symptômes et la régression radiologique de la tumeur. Nous avons inclus tous les patients qui recevaient du gefitinib. La taille de l'échantillon a été choisie pour évaluer indépendamment chaque co-critère principal pour chaque dose. Pour les deux taux, 100 patients par groupe donnaient une puissance de 0,90 pour un test unilatéral significatif à 0,0125 correspondant à un taux de symptômes ou d'amélioration radiologique de 5 % ou moins lorsque le taux réel était de 15 %.<sup>28</sup>

Les critères secondaires de jugement incluaient la survie globale selon la dose, la fréquence et la sévérité des événements indésirables, et la qualité de vie globale mesurée à l'aide de l'instrument FACT-L. Les analyses de qualité de vie ont été présentées<sup>29</sup> et seront rapportées séparément. Les courbes de Kaplan-Meier ont été calculées selon la dose en utilisant un test du log rank non ajusté (test des rangs logarithmiques). Les analyses étaient définies pour corréler l'amélioration des symptômes et les taux de réponse radiologique l'une avec les autres et avec la survie. Nous avons utilisé une régression logistique et des tests du  $\chi^2$  pour explorer les critères coprimaires liés à la maladie et aux facteurs démographiques. La date finale pour le recueil des données de cette analyse était le 1<sup>er</sup> août 2001. Les réponses radiologiques ont été mises à jour le 17 décembre 2001, à la fin de l'essai. Les données sur la survie ont été mises à jour le 7 mai 2002. Les analyses statistiques ont été faites à l'aide du SAS version 8,1 (SAS Institute Inc, Cary, NC) et du StatXact version 4 (Cytel Software Corp, Cambridge, Mass).  $p < 0,05$  était utilisé pour déterminer la significativité statistique.

### RÉSULTATS

Entre le 7 novembre 2000 et le 6 avril 2001, 221 patients ont été inclus dans 30 sites aux Etats-Unis (cités à la fin de cet article). La distribution des patients tout au long de l'essai est illustrée dans la Figure 1. Cinq individus qui n'avaient jamais reçu de gefitinib ont été exclus après randomisation. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le Tableau 1. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes de traitement recevant 250 mg et 500 mg de gefitinib. Avec leur dernier protocole de chimiothérapie, avant de

**Tableau 1.** Caractéristiques des patients avant traitement.

Caractéristiques	No. (%)	
	Gefitinib, 250 mg	Gefitinib, 500 mg
Nombre inclus	102	14
Femmes	42 (41)	51 (45)
Age médian (extrêmes), années	61 (34-84)	62 (30-80)
Age $\geq$ 65 ans	38 (37)	48 (42)
Indice fonctionnel OMS*		
0	18 (18)	15 (13)
1	64 (63)	75 (66)
2	19 (19)	23 (20)
Stade		
IIIB	15 (15)	9 (8)
IV	87 (85)	105 (92)
Métastases osseuses	26 (25)	32 (28)
Métastases cérébrales	19 (19)	15 (13)
Score des symptômes FACT-L, médiane (extrêmes)†	17 (8-24)	16 (2-27)
Type histologique, Adénocarcinome	70 (69)	73 (64)
Carcinome à cellules squameuses	14 (14)	18 (16)
Grandes cellules et autres	18 (18)	23 (20)
Antécédents de chimiothérapie‡		
2 Protocoles	41 (40)	48 (42)
3 Protocoles	31 (30)	41 (36)
$\geq$ 4 Protocoles	29 (28)	25 (22)

Abréviations: FACT-L, Functional Assessment of Cancer Therapy; OMS, Organisation Mondiale de la Santé.

\* Un patient exclu du groupe 250 mg en raison d'un indice inconnu et un patient du groupe 500 mg en raison d'une progression des symptômes.

† Score additionné de la sous-échelle du cancer du poumon de l'instrument.<sup>23,24</sup> Un score de zéro correspondait aux symptômes les plus sévères, 28 aux moins sévères.

‡ Un patient exclu du groupe 250 mg en raison d'un traitement antérieur.

commencer le gefitinib, 170 patients (79 %) ont eu une progression de la maladie et 38 (18 %) une toxicité intolérable, principalement des neuropathies périphériques. Globalement, 58 % des patients avaient reçu précédemment 3 protocoles de chimiothérapie ou plus. Le Tableau 2 montre la sévérité initiale des symptômes des 7 cancers du poumon. Les symptômes pulmonaires ont été les plus fréquents. Le nombre médian de jours sous gefitinib a été de 56 et de 53 pour les groupes recevant respectivement 250 mg et 500 mg. Le nombre médian de jours dans l'étude a été de 56 pour les deux groupes. Les patients ont rempli 84 % des évaluations de la sous-échelle des cancers du poumon durant l'étude.

**Tableau 2.** Sévérité des symptômes initiaux du cancer du poumon\*.

Symptômes	No. (%)		
	Asymptomatique (Score = 4)	Moins symptomatique (Score = 2-3)	Le plus symptomatique (Score = 0-1)
Essoufflement (n = 216)	20 (9)	98 (45)	98 (45)
Perte de poids (n = 216)	31 (14)	90 (42)	94 (44)
Clarté de la pensée (n = 215)	66 (31)	110 (52)	36 (17)
Difficultés respiratoires (n = 213)	22 (10)	126 (59)	65 (31)
Perte de l'appétit (n = 214)	42 (20)	113 (53)	59 (28)
Perte de poids (n = 216)	97 (45)	92 (43)	27 (13)
Clarté de la pensée (n = 215)	101 (47)	101 (47)	13 (6)

\*Mesurée à l'aide de la sous-échelle du cancer du poumon de l'instrument FACT-L.<sup>23,24</sup>**Tableau 3.** Résultats d'efficacité.

Mesure de l'efficacité	No. (%)			Valeur de p
	Géfitinib, 250 mg (n = 102)	Géfitinib, 500 mg (n = 114)	Total (n = 216)	
<b>Amélioration des symptômes*</b>				
Taux d'amélioration des symptômes [95% CI]	44 (43) [33-53]	40 (35) [26-45]	84 (39) [32-45]	0,26
Durée de l'amélioration des symptômes, médiane (extrêmes), mois†	0 (1 + à 7 +)	0 (1+ à 8 +)	0 (1+ à 8 +)	
<b>Amélioration des symptômes apparents</b>				
1 semaine	24 (55)	23 (58)	47 (56)	0,89
3 semaines	32 (73)	31 (78)	63 (75)	
4 semaines	38 (87)	33 (83)	71 (85)	
<b>Taux d'amélioration des symptômes</b>				
Selon le sexe				
Hommes	23 (38)	15 (24)	38 (31)	0,12
Femmes	21 (50)	25 (49)	46 (50)	> 0,99
Selon le type histologique				
Adénocarcinome	34 (49)	28 (38)	62 (43)	0,24
Autres	10 (31)	12 (29)	22 (30)	> 0,99
<b>Réponse Radiologique‡</b>				
Taux de réponse radiologique [IC 95 %]	12 (12) [6-20]	10 (9) [4-16]	22 (10) [6-14]	0,51
Durée de la réponse radiologique, médiane (extrêmes), mois	7 (3 à 9 +)	6 (3 à 8 +)	7 (3 à 9 +)	0,28
<b>Taux de la réponse radiologique</b>				
Selon le sexe				
Hommes	2 (3)	2 (3)	4 (3)	> 0,99
Femmes	10 (24)	8 (16)	18 (19)	0,43
Selon le type histologique				
Adénocarcinome	10 (14)	9 (12)	19 (13)	0,81
Autres	2 (6)	1 (2)	3 (4)	0,58
<b>Survie</b>				
Durée de la survie, médiane (extrêmes), mois	7	6	6	0,40
Survie projetée à un an, %	27	24	25	0,54

Abréviation : IC intervalle de confiance.

\* Défini par une augmentation de  $\geq 2$  points dans le score additionné à l'échelle du cancer du poumon de l'instrument Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung.<sup>23,24</sup>

† Zéro indique que la durée médiane de la durée du bénéfice n'a pas été atteinte.

‡ Définie par une diminution &gt; 50 % de la taille de la tumeur à la radiographie.

**Amélioration des symptômes**

Le Tableau 3 montre les mesures concernant les critères. Le taux d'amélioration des symptômes a été de 43 % (intervalle de confiance à 95 % [IC] : 33 %-53 %) pour les patients ayant reçu 250 mg de géfitinib et de 35 % (IC 95 % : 26 %-45 %) pour ceux ayant reçu 500 mg ( $p = 0,26$ ). Cinquante-cinq pour cent de l'amélioration des symptômes chez les patients recevant 250 mg de géfitinib et 58 % chez les patients recevant 500 mg de géfitinib ont été apparents après une semaine de traitement. Chez ces patients ayant une amélioration des symptômes, les durées médianes du bénéfice n'ont pas été atteintes (extrêmes 1 + à 7 + mois pour les patients recevant 250 mg et 1 + à 8 + mois pour ceux recevant 500 mg). Pour tous les participants, le meilleur score médian s'est amélioré de 25 %, pour une valeur initiale de 16 (sur 28) à 22 après le traitement par géfitinib ( $p < 0,001$ ). Pour tous, à l'exception d'une semaine de l'étude, la modification moyenne du score à la sous-échelle des cancers du poumon (SASECP) pour l'ensemble des patients a été de 2 ou plus, taux prédéfini pour une amélioration significative des symptômes (Figure 2). L'amélioration moyenne la plus importante des SASECP (4,8) a été observée chez les patients ayant des réponses radiologiques partielles. Les modifications moyennes ont été de 2,6 chez les individus ayant une maladie stable et de 1,0 pour ceux ayant une progression. La modification des SASECP chez les patients ayant une progression de la maladie ne s'est pas améliorée par rapport à l'amélioration définie par le seuil préspecifié de 2 points.

**Réponse radiologique**

Le taux de réponse (toutes partielles) a été de 12 % (IC 95 % : 6 %-20 %) pour le groupe recevant 250 mg de géfitinib et de 9 % (IC 95 % : 4 %-16 %) pour le groupe recevant 500 mg ( $p = 0,51$ ). La valeur de  $p$  pour le test montrant que le taux réel était supérieur à 5 % a été de 0,005 pour le groupe recevant 250 mg et de 0,06 pour le groupe recevant 500 mg. La durée médiane de la réponse radiologique a été de 7 mois (extrêmes : 3 à 9 +) chez les patients recevant 250 mg et de 6 mois (extrêmes : 3 à 8 +) chez les patients recevant 500 mg. Les symptômes se sont améliorés chez 96 % des patients ayant des réponses partielles, chez 73 % de ceux n'ayant pas de réponse partielle, mais pas de progression (maladie stable), et chez 17 % de ceux ayant une progression de la maladie ( $p < 0,001$ ). Les taux d'amélioration des symptômes se sont améliorés chez les patients ayant une réponse partielle par

rapport à ceux ayant une maladie stable ( $p = 0,02$ ). La Figure 3 montre les corrélations entre l'amélioration des symptômes et la réponse radiologique.

Une amélioration des symptômes et des réponses radiologiques ont été observées dans tous les sous-groupes de patients. L'amélioration des symptômes a été plus fréquente avec les adénocarcinomes qu'avec les autres types histologiques (43 % vs 30 %,  $p = 0,06$ ). Les taux de réponse ont été de 13 % pour les adénocarcinomes vs 4 % pour les autres types ( $p = 0,046$ ). L'incidence des adénocarcinomes a été de 79 % chez les femmes et de 58 % chez les hommes. Une comparaison multivariée (qui incluait le sexe, le sous-type histologique, l'indice fonctionnel, l'âge, le nombre de protocoles antérieurs et les mois écoulés depuis le diagnostic initial) a démontré que seul le sexe féminin semblait être prédictif d'une réponse à la fois pour l'amélioration des symptômes (50 % vs 31 % pour les femmes vs hommes, respectivement;  $p = 0,006$ ) et pour la régression radiologique (19 % vs 3 %,  $p = 0,001$ ). Dix-huit réponses partielles sur 22 (82 %) sont survenues chez des femmes.

Les taux de réponses partielles n'ont pas différé significativement que les patients aient reçu précédemment 2 (8 %), 3 (10 %) ou 4 ou plus protocoles de chimiothérapie (15 %) ( $p = 0,38$ ), et les taux d'amélioration des symptômes ont été similaires si l'on se base sur le nombre de protocoles précédents ( $p = 0,38$ ). Les taux de réponse radiologique n'ont pas différé chez les patients ayant un indice fonctionnel de 0, 1 ou 2 (respectivement 12 %, 9 % et 14 %,  $p = 0,53$ ). Les taux d'amélioration des symptômes ont été également non affectés par l'indice fonctionnel ( $p = 0,53$ ).

**Survie**

La survie médiane projetée a été de 7 mois pour les patients recevant 250 mg de gefitinib et de 6 mois pour ceux recevant 500 mg ( $p = 0,40$ ). La survie estimée à 1 an a été de 27 % pour les patients recevant 250 mg et de 24 % pour ceux recevant 500 mg ( $p = 0,54$ ). La Figure 4 montre la survie globale en fonction de la dose. A l'aide d'une analyse ponctuelle destinée à examiner la survie des seuls patients qui vivaient au moins deux mois (délai nécessaire pour évaluer la réponse radiologique), nous avons pu observer des différences médianes de survie chez les répondeurs partiels (13 mois), chez ceux sans réponse partielle mais sans progression (maladie stable) (9 mois), et chez ceux avec progression (5 mois) ( $p < 0,001$ ). En utilisant aussi une méthode ponctuelle, les patients ayant une amélioration des

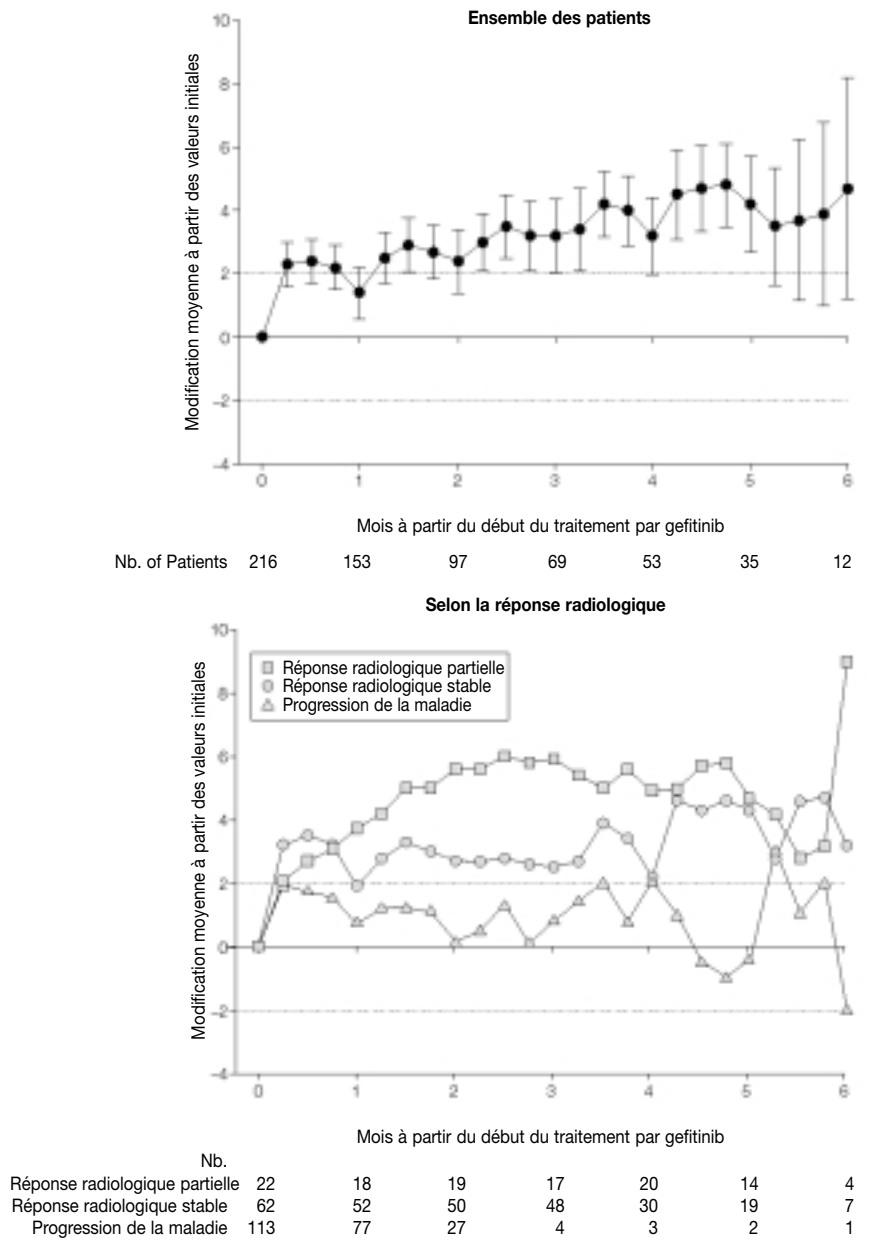
symptômes ont eu une survie médiane de 13 mois vs 5 mois chez ceux sans bénéfice sur les symptômes ( $p < 0,001$ ).

**Effets indésirables**

Le Tableau 4 montre les décès, les interruptions, les sorties d'étude, les diarrhées et toxicités cutanées liées au gefitinib. La toxicité

cutanée, décrite de façon variable sous la forme d'un rash, d'une acné, d'une sécheresse de la peau ou d'un prurit a été observée chez 62 % des patients recevant 250 mg de gefitinib vs 75 % de ceux recevant 500 mg ( $p = 0,04$ ). Un rash est apparu sur le visage, le cou et le tronc et a fréquemment disparu ou s'est amélioré en dépit de la poursuite du traitement. Il est survenu au cours du premier

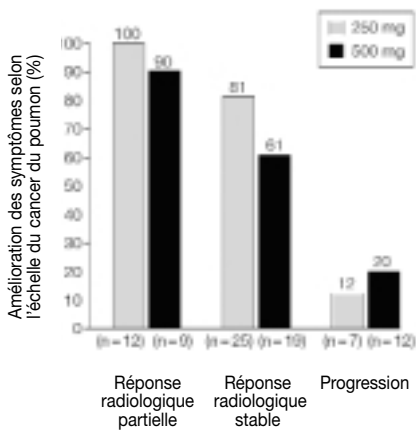
**Figure 2.** Modification moyenne à partir des valeurs initiales du score additionné à l'échelle du cancer du poumon du *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung*.



Les lignes avec des points indiquent des modifications de 2 points des scores médians. Les améliorations ou les diminutions spécifiées par le protocole ont montré avoir une significativité clinique dans les essais antérieurs.<sup>25,27</sup> Les barres d'erreurs correspondent aux intervalles de confiance à 95 %.

cycle de traitement chez 82 % des patients. Bien que les 22 patients ayant des réponses partielles aient eu un certain degré d'intolérance cutanée, 65 % de ceux qui n'avaient pas eu de réponse partielle ont également développé cet effet indésirable. Une intolérance cutanée a été documentée chez 86 % des patients (72/84) ayant eu une

**Figure 3.** Corrélation entre le taux d'amélioration des symptômes et le meilleur taux de réponse radiologique à la suite de l'administration de Gefitinib.



Mesure de l'association (coefficient gamma de Goodman et Kruskal) pour 250 mg : 0,95 ; pour 500 mg : 0,78 ;  $p < 0,001$  pour les deux.

amélioration des symptômes et chez 58 % (76/132) de ceux sans amélioration (différence observée : 28 % ; IC 95 % : 17 %-39 %).

Une diarrhée a été observée chez 57 % des patients recevant 250 mg de gefitinib et chez 75 % de ceux recevant 500 mg ( $p = 0,006$ ). Aucun traitement systématique prophylactique antidiarrhéique n'a été administré. Un seul patient recevant 250 mg a eu une diarrhée supérieure au grade 2 (jusqu'à six selles par jour) comparé à 6 patients du groupe recevant 500 mg de gefitinib. Deux patients recevant 500 mg sont sortis de l'étude en raison de la diarrhée. Chez 76 % des patients, une diarrhée a été observée au cours du premier cycle de traitement. Les symptômes ont été généralement contrôlés par l'opéramide pris après chaque selle diarrhéique. Environ, un tiers des patients a pris un traitement antidiarrhéique. Une diarrhée a été documentée chez 82 % des patients (69/84) ayant eu une amélioration des symptômes et chez 56 % (74/132) de ceux sans amélioration (différence observée : 26 % ; IC 95 % : 14 %-38 %).

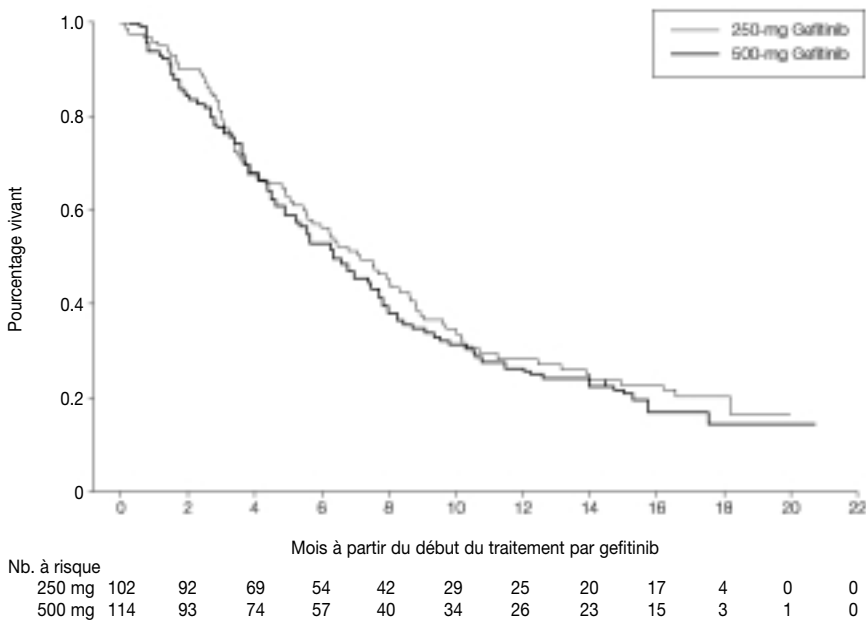
Dix-neuf pour cent des patients ont rapporté des intolérances oculaires de grade 1 ou 2 à type de rougeur ou de démangeaisons. Toutes étaient autolimitées et aucune n'a entraîné de sortie d'étude. Des vomissements liés au traitement ou des nausées (grade 1 ou 2 seulement) ont été observés chez 15 % et 10 % des patients respectivement.

Il n'y a pas eu de cas d'atteinte pulmonaire interstitielle mise en évidence par les investigateurs à la suite de l'administration de gefitinib (taux observé : 0 % ; IC 95 % : 0 %-1,7 %). Des événements pulmonaires (à type de pneumonie, pneumonie par reflux, troubles pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire) ont été notés chez 13 patients (6 de grade 3 ou 4) recevant 250 mg de gefitinib et chez 14 patients (8 de grade 3 ou 4) recevant 500 mg. Aucun de ces événements pulmonaires n'a été considéré comme étant secondaire au traitement par les investigateurs.

Un patient a eu une thrombopénie de grade 3 et 3 ont eu des élévations réversibles de grade 3 des taux d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase qui semblaient être liés au traitement. Aucune neutropénie de grade 3 ou 4, anémie ou neuropathie ne se sont développées.

Un seul décès potentiellement associé au traitement a été enregistré. Ce patient a développé une cavitation de sa tumeur primaire, avec hémoptysie massive et est décédé le 11<sup>e</sup> jour. Un seul patient recevant 250 mg de gefitinib et 5 patients recevant 500 mg ont développé un événement indésirable lié au traitement ayant entraîné une sortie d'étude. Des réductions de dose en raison de la toxicité ont été appliquées chez un patient recevant 250 mg et chez 10 recevant 500 mg. Des événements indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement ont été observés chez 7 patients recevant 250 mg et 20 patients recevant 500 mg. La mortalité de toutes causes à 30 jours a été de 3,8 % pour les patients recevant 250 mg et de 8,8 % chez ceux recevant 500 mg. La mortalité de toutes causes à 60 jours a été de 8,8 % chez les patients recevant 250 mg et de 18 % chez ceux recevant 500 mg.

**Figure 4.** Survie globale pour tous les patients, comparant les patients recevant 250 mg et 500 mg de gefitinib.



**COMMENTAIRES**

Cet essai démontre que le gefitinib par voie orale, administré une fois par jour permet une amélioration rapide des symptômes et des régressions tumorales chez des patients atteints de NSCLC. Jusqu'à maintenant, seuls la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie avaient montré la possibilité de faire régresser les tumeurs du poumon. Une fois, ces modalités de traitement dépassées, seules des mesures de soutien thérapeutique demeuraient. Le gefitinib, qui a été conçu pour développer des effets anticancéreux par un mécanisme différent, peut aider à remplir ce vide thérapeutique.

Il n'existe pas de série prospective comparable ayant traité une cohorte de patients symptomatiques qui avaient reçu à la fois du cis-platinum ou de la carboplatine et

du docétaxel. Dans une revue rétrospective sur 43 patients traités par différentes chimiothérapies, le taux de réponse au 3<sup>e</sup> protocole avait été de 2 %.<sup>30</sup> Une étude a randomisé des patients qui avaient reçu un protocole de chimiothérapie ou plus soit vers docétaxel ou vers un traitement de soutien seul. Le taux de réponse avec le docétaxel a été de 6 %. Ceux qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie ont eu une survie médiane de 5 mois.<sup>31</sup> Dans un essai « de deuxième ligne » mené aux Etats-Unis, des régressions radiologiques des tumeurs ont été induites chez 7 % des patients recevant docétaxel vs 1 % de ceux recevant vinorelbine ou ifosfamide.<sup>32</sup> Le taux de réponse de 10 % avec gefitinib, obtenu sans myélosuppression ou neurotoxicité, et sans pratiquement aucune perte de cheveux, est très provocateur en comparaison. Les résultats de cet essai sont compatibles avec les expérimentations de phase I chez les patients atteints de NSCLC.<sup>21</sup> L'essai international récent de phase II (IDEAL1) a également comparé les posologies de 250 mg et 500 mg de gefitinib, mais chez des patients prétraités par un ou deux protocoles précédents de chimiothérapie, qui n'avaient pas besoin d'être symptomatiques à l'inclusion dans l'essai. Pour la dose de 250 mg, ils ont rapporté un taux de réponse radiologique de 18 %.<sup>33</sup> Une efficacité similaire a été observée avec l'erlotinib, inhibiteur de l'EGFR tyrosine kinase (OSI-774, Tarceva, OSI Pharmaceuticals, Melville, NY).<sup>34</sup> Dans notre étude, environ 15 % des patients ayant la "meilleure réponse" sur la progression ont eu une amélioration symptomatique selon la définition des critères de l'étude. Ceci reflète probablement soit un effet placebo ou la résolution des effets indésirables des protocoles antérieurs de la chimiothérapie.

Les effets indésirables du gefitinib ont été généralement légers, contrôlables, non cumulatifs et réversibles à l'arrêt du traitement et parfois même lors de la continuation de celui-ci. Chez les patients recevant 250 mg, un niveau d'intolérance cutanée a été observé chez 62 % d'entre eux, et une diarrhée chez 57 %. Pour la dose de 250 mg, la toxicité a entraîné l'arrêt du traitement chez un seul patient et la réduction du dosage chez un autre. Une atteinte interstitielle pulmonaire a été associée au gefitinib au Japon et a été rapportée chez 1 % à 2 % des patients.<sup>35</sup> Il s'agit d'un effet indésirable reconnu mais rare des traitements cytotoxiques<sup>36</sup> qui a aussi été décrit avec l'imatinib, inhibiteur de la tyrosine kinase (STI571, Gleevec, Novartis Pharmaceuticals, Basel, Switzerland).<sup>37</sup> Sans cas d'atteinte interstitielle pulmonaire rapporté dans cet essai, la limite de confiance

Tableau 4. Effets indésirables liés au gefitinib.

Effets indésirables	No. (%)		Valeur de p
	Gefitinib, 250 mg (n = 102)	Gefitinib, 500 mg (n = 114)	
Possible décès lié au traitement	0	1 (1)*	0,36
Sortie due à un effet lié au traitement	1 (1)	5 (4)	0,13
Réduction de la posologie pour toxicité	1 (1)	10 (9)	0,009
Tout événement lié au traitement de grade 3/4	7 (7)	20 (18)	0,02
Rash, prurit, sécheresse de la peau, ou acné, grade†			
Tout	63 (62)	85 (75)	0,04
1	50 (49)	48 (42)	
2	13 (13)	22 (19)	
3	0	5 (4)	
4	0	0	
Diarrhée, grade†			
Tout	58 (57)	85 (75)	0,006
1 (augmentation > 4 selles/jour)	48 (47)	59 (52)	
2 (augmentation de 4-6 selles/jour)	9 (9)	20 (18)	
3 (augmentation > 7 selles/jour)	1 (1)	6 (5)	
4	0	0	

\* Ce patient est décédé le 11<sup>e</sup> jour de l'étude d'une hémoptysie massive développée à partir d'une lésion primaire du poumon qui a formé une cavitation sous traitement. L'investigateur a enregistré ce décès comme étant lié définitivement au cancer et peut-être lié au traitement de l'étude.

† Les grades cités sont le maximum à tous les temps de l'étude et sont déterminés selon les critères communs de toxicité du National Cancer Institute.

à 95 % pour l'incidence réelle de cette complication après administration de gefitinib varie de 0 % à 1,7 %, inférieure à celle observée avec de nombreux agents chimiothérapeutiques.<sup>36</sup>

Il n'y a pas eu de différence significative de l'incidence de l'amélioration symptomatique ou radiologique entre les doses de 250 mg et 500 mg de gefitinib. L'incidence et la sévérité à la fois du rash et de la diarrhée ont été cependant plus élevées chez les patients recevant 500 mg. En accord avec le mécanisme d'action proposé du gefitinib, une fois que des taux plasmatiques suffisants pour bloquer les tyrosines kinases telles que l'EGFR sont atteints, une augmentation supplémentaire des doses a peu de probabilité d'améliorer la réponse et augmentera la toxicité. Il est probable que c'est ce que nous avons observé dans cette étude. Nous recommandons la dose de 250 mg. L'essai IDEAL1 a conclu de la même façon.<sup>33</sup>

La quantité de la protéine EGFR dans les tumeurs peut-elle prédire la réponse au gefitinib? La réponse semble être négative. Dans une analyse combinée des taux d'expression tumorale de l'EGFR déterminés par immunohistochimie, sur 157 échantillons analysables provenant de patients inclus dans l'essai IDEAL1 et dans cette étude, il n'y avait pas d'associations constantes entre les taux d'expression de l'EGFR et les améliorations radiologiques ou symptomatiques.<sup>27</sup> Dans les

essais cliniques avec les inhibiteurs de l'EGFR, cetuximab et erlotinib, la réponse n'était pas non plus corrélée avec le degré d'expression de l'EGFR mesuré par immunohistochimie.<sup>34,38</sup>

Parmi toutes les caractéristiques cliniques, seuls le sexe féminin et le type histologique d'adénocarcinome ont montré être corrélés à la réponse, à la fois dans notre étude et dans l'étude internationale.<sup>33</sup> Les patients au Japon ont eu aussi des taux plus élevés de réponse radiologique que ceux inclus dans d'autres pays.<sup>33</sup> Les investigateurs du Sloan-Kettering Cancer Center ont aussi rapporté que dans les analyses multivariées ayant porté sur 140 patients qui incluaient 6 personnes traitées dans cet essai, les individus qui n'avaient jamais fumé de cigarettes et ceux qui avaient des traits histologiques bronchioloalvéolaires dans les échantillons tumoraux avaient plus de probabilité de répondre au gefitinib.<sup>39</sup> Bien que le sexe féminin ait été associé à une survie plus prolongée des patients ayant un NSCLC évolué, ce trait n'a pas été retrouvé comme facteur prédictif d'une réponse radiologique à la chimiothérapie.<sup>40</sup> Il est probable que la sensibilité constamment plus élevée chez les femmes, les patients japonais et le type adénocarcinomeux (en particulier bronchioloalvéolaire) et ceux n'ayant jamais consommé de cigarettes, ait une base biologique. La compréhension de ces observations

peut aider à révéler les mécanismes qui sous-tendent la réponse au gefitinib. Actuellement, nous ne recommandons pas l'utilisation de caractéristiques préthérapeutiques pour sélectionner systématiquement les patients devant recevoir du gefitinib. Bien que nous ayons observé des taux plus élevés de réponse chez les femmes, des régressions radiologiques ont été néanmoins documentées chez des hommes et les symptômes se sont améliorés chez 31 % d'entre eux. Actuellement, la seule façon de prédire quels patients bénéficieront du gefitinib est d'administrer le médicament et d'observer ses effets, qui sont rapidement apparents. Dans cet essai, une amélioration des symptômes a été documentée chez 75 % des patients répondeurs en trois semaines et chez 85 % à la 4<sup>e</sup> semaine.

Pourquoi ces résultats ne semblent pas aussi démonstratifs que ceux d'autres approches "ciblées"? La pathobiologie du signal des facteurs de croissance dans le cancer du poumon peut être fondamentalement différente de celle d'autres tumeurs, dans lesquelles le blocage des récepteurs des facteurs de croissance a démontré un bénéfice. Dans les cancers du sein, les patientes qui répondent au trastuzumab (Herceptin, Genentech Inc, San Francisco, Calif) ont uniformément une expression élevée de la protéine *HER2* due à l'amplification du gène *HER2*. Dans le cancer du poumon, même une expression élevée de la protéine EGFR n'est pas communément associée à l'amplification génique.<sup>10</sup> La prolifération régulée par les facteurs de croissance dans les NSCLC est aussi différente de celle observée dans les tumeurs stromales gastro-intestinales dans lesquelles des mutations spécifiques des gènes soit de *c-KIT* soit de *PDGFRA* entraînent une activation indépendante du ligand des protéines du récepteur qui stimule la croissance tumorale.<sup>41-44</sup> Aucune mutation similaire contrôlant l'EGFR n'a été rapportée dans les NSCLC. L'imatinib, traitement ciblé, inhibe plusieurs tyrosines kinases, y compris celles exprimées par *c-KIT* et par *PDGFRA*.<sup>45</sup> L'imatinib entraîne des régressions importantes des tumeurs stromales gastro-intestinales indépendamment du fait de savoir si des mutations contrôlantes sont présentes dans les gènes *PDGFRA* ou *c-KIT*, car il bloque efficacement les deux tyrosines kinases et les signaux oncogéniques qui en émanent de l'un ou de l'autre des récepteurs. Pareillement, le gefitinib peut inhiber soit les tyrosines kinases en plus de l'EGFR. Si ceci se produit chez des patients ayant un cancer du poumon, le signal oncogénique dans les tumeurs pour la fraction de patients qui tirent

un bénéfice substantiel du gefitinib pourrait être stimulé au moins en partie par l'activation d'autres tyrosines kinases en plus ou au lieu de l'EGFR.

Les études précliniques ont démontré le découplage des effets de l'inhibition de l'EGFR tyrosine kinase et de la croissance tumorale.<sup>46,47</sup> Cette observation peut être pertinente dans les NSCLC. De multiples lésions génétiques étant nécessaires pour initier les cancers du poumon, de nombreuses voies du signal cellulaire peuvent être aberrantes et fournir des mécanismes multiples pour perpétuer les tumeurs et permettre "la reproduction du signal". Ainsi, les mutations *Kristen-ras*,<sup>4</sup> l'hyperméthylation stimulant *PTE z*,<sup>48</sup> l'amplification *PI3-Ka*,<sup>49</sup> et les mutations *p53*<sup>50</sup> sont toutes en aval de l'EGFR et se développent dans les tumeurs pulmonaires. Une ou toutes ces aberrations peuvent être présentes chez les patients dont les tumeurs n'ont pas répondu au gefitinib. Nous pourrions aider les individus ayant des tumeurs résistantes au gefitinib en déterminant quel facteur travaille en aval de concert avec l'EGFR et concevoir alors des traitements combinés inhibant à la fois l'EGFR de même que l'aberration située en aval. La caractérisation de la présence ou de l'absence de ces lésions supplémentaires au niveau de la tumeur d'un patient donné pourrait aussi conduire à une utilisation plus précise du gefitinib.

La force du signal oncogénique d'aval peut être déterminée en sachant quel membre de la famille HER forme un dimère avec l'EGFR.<sup>4</sup> La mise en évidence de la présence d'autres membres de la famille HER dans les tumeurs et leur degré de dimérisation avec l'EGFR peut aider à identifier les personnes atteintes d'un cancer du poumon ayant plus de probabilité de répondre au gefitinib. Les investigations ont aussi révélé que des substitutions d'acides aminés au niveau de la poche de liaison de l'ATP dans des régions séquentiellement distantes, mais importantes sur le plan conformationnel au site de liaison de l'imatinib, ont été identifiées à la fois dans des mutations de la tyrosine kinase Abelson induites en clinique et en laboratoire dans les leucémies chroniques myélocyaires.<sup>51</sup> Ces substitutions confèrent une résistance à l'imatinib. Ce mécanisme peut avoir une importance pour comprendre la résistance au gefitinib et ouvrir de plus une autre voie à la recherche.

Les résultats de cette étude prouvent l'hypothèse de notre essai. Le blocage de la EGFR tyrosine kinase par le gefitinib permet une amélioration des symptômes et des régressions radiologiques chez les patients atteints de NSCLC. Ces observations sont en faveur de l'utilisation du gefitinib pour traiter

les patients ayant un NSCLC et qui ont reçu du cis-platinum ou de la carboplatine et du docétaxel, et d'autres agents. L'importance et la durée des bénéfices, couplés à la tolérance du gefitinib, justifient son utilisation chez les patients précédemment traités par chimiothérapie. Ces résultats démontrent de plus qu'un traitement qui perturbe les voies biologiques spécifiques des cellules néoplasiques peut améliorer le pronostic des patients ayant un NSCLC évolué.

**Affiliations des auteurs:** Thoracic Oncology Service, Division of Solid Tumor Oncology, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center et le Weill Medical College of Cornell University, New York, NY (Dr Kris); Cedars-Sinai Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, Calif (Dr Natale); University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston (Dr Herbst); Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston (Dr Lynch); UCLA Medical Center, Los Angeles, Calif (Dr Prager); University of Pittsburgh Cancer Institute, Pittsburgh, Pa (Dr Belani); University of Wisconsin Hospital, Madison (Dr Schiller); University of Colorado Health Sciences Center, Denver (Dr Kelly); Hematology Oncology Consultants Inc, Columbus, Ohio (Dr Spiridonidis); Vanderbilt University, Nashville, Tenn (Dr Sandler); Loyola University Medical Center, Maywood, Ill (Dr Albain); Northwestern University, Evanston, Ill (Dr Cella); AstraZeneca Pharmaceuticals, Wilmington, Del (Drs Wolf, Averbuch, Ochs, et Kay).

**Liens financiers:** les Drs Kris, Natale, Prager, Belani, Schiller, Sandler, and Cella ont reçu un soutien pour leur recherche, des honoraires en tant qu'orateur, et/ou des honoraires de consultant d'AstraZeneca Pharmaceuticals. Le Dr Natale a aussi reçu un tel financement d'Amgen, d'Aventis, de Eli Lilly, de Pharmacia, de Pfizer et de Ortho-Biotech.

**Contributions des auteurs:** le Dr Kris, comme investigateur principale de cette étude, a eu un accès complet à toutes les données de l'étude et prend la responsabilité de l'intégrité des données et d'exactitude des analyses.

**Conception et schéma de l'étude:** Kris, Natale, Herbst, Lynch, Belani, Wolf, Averbuch, Ochs, Kay.

**Recueil des données:** Kris, Natale, Herbst, Lynch, Prager, Belani, Kelly, Spiridonidis, Albain, Averbuch, Ochs, Kay.

**Analyse et interprétation des données:** Kris, Natale, Herbst, Belani, Schiller, Sandler, Albain, Cella, Wolf, Averbuch, Ochs, Kay.

**Rédaction du manuscrit:** Kris, Natale, Herbst, Lynch, Belani, Kelly, Wolf, Ochs.

**Revue critique du manuscrit:** Kris, Natale, Herbst, Lynch, Prager, Belani, Schiller, Kelly, Spiridonidis, Sandler, Albain, Cella, Wolf, Averbuch, Ochs, Kay.

**Expertise statistique:** Kris, Cella, Wolf.

**Obtention du financement:** Ochs.

**Soutien administratif, technique ou matériel:** Kris, Natale, Belani, Ochs, Kay.

**Supervision de l'étude:** Kris, Lynch, Prager, Belani, Wolf, Averbuch.



*Evaluation des Patients*: Cella.

**Investigateurs participants, coordinateurs de la recherche et institutions**: *Alabama*: Birmingham: University of Alabama (Francisco Robert, MD, investigateur; Liz Busby, coordinateur); *Arkansas*: Little Rock: Arkansas Cancer Research Center (Anne-Marie Maddox, MD, investigateur; Courtney Terry, coordinateur); *California*: Los Angeles: Cedars Sinai Comprehensive Cancer Center (Lupe Escamilla, coordinateur); UCLA Medical Center (Polly Candela, coordinateur); Sacramento: University of California Davis Cancer Center (David R. Gandara, MD, investigateur; Leora Tanaka, coordinateur); *Colorado*: Aurora: Anshutz Cancer Pavilion (Lynn Magree, coordinateur); *Florida*: Boca Raton: Comprehensive Cancer Care Specialists (Mohammad Jahanzeb, MD, investigateur; Lori Kronish, coordinateur); Miami: Oncology/Hematology Group of South Florida (Leonard A. Kalman, MD, investigateur; Kathy Maxwell, coordinateur); Miami Beach: Mt Sinai Cancer Center (Rogerio Lilienbaum, MD, investigateur; Patricia Gutterman, coordinateur); *Georgia*: Marietta: Georgia Cancer Specialist (Mansoor Saleh, MD, investigateur; Amy Bome, coordinateur); *Illinois*: Maywood: Loyola University Medical Center (Anita Brown, coordinateur); Naperville: Edwards Hospital Cancer Center (Joseph Kash, MD, investigateur; Kathy Seymour, coordinateur); *Kentucky*: Louisville: Norton Healthcare Inc (John Hamm, MD, investigateur; Lolita Stribinskiene, coordinateur); *Louisiana*: New Orleans: Ochsner Cancer Institute (John Cole, MD, investigateur; Gary Lagasse, coordinateur); *Maryland*: Baltimore: Johns Hopkins (Julie R. Brahmer, MD, investigateur; Joelle Mahkovec, coordinateur); *Massachusetts*: Boston: Dana Farber Cancer Institute (Arthur Skarin, MD, investigateur; Jeffrey Hellman, coordinateur); Massachusetts General Hospital (Elizabeth Kennedy, coordinateur); *Michigan*: Ann Arbor: University of Michigan Cancer Center Network (Philip Stella, MD, investigateur; Anne Novak, coordinateur); *North Carolina*: Durham: Duke University Medical Center (Jeffrey Crawford, MD, investigateur; Carolyn Andrews, coordinateur); *North Dakota*: Bismark: Mid Dakota Clinic (M. Roy Thomas, MD, investigateur; Jeannie Wright, coordinateur); *New Jersey*: New Brunswick: Cancer Institute of New Brunswick (Stuart Lutzker, MD, investigateur; John Biondi, coordinateur); *New York*: Great Neck: Cancer Research of Long Island (Hal Gerstein, MD, investigateur; Desiree Galli, coordinateur); *Ohio*: Columbus: Hematology Oncology Consultants Inc (Kelly Koesters, coordinateur); *Pennsylvania*: Philadelphia: Fox Chase Cancer Center (Corey Langer, MD, investigateur; Kris Padavic, coordinateur); *Pittsburgh*: University of Pittsburgh Cancer Institute (Jill Tauch, coordinateur); *Tennessee*: Knoxville: Thompson Cancer Survival Center (Timothy J. Panella, MD, investigateur; Sue Bales, coordinateur); Nashville: Vanderbilt University Medical School (Peggy Krozely, coordinateur); *Texas*: Houston: University of Texas M. D. Anderson Cancer Center (Pamela Lee, coordinateur); San Antonio: Cancer Therapy

Research Center (Lisa Hammond, MD, investigateur; Heather McCreery, coordinateur); *Wisconsin*: Madison: University of Wisconsin Cancer Center (Marilyn Larson, coordinateur).

**Financement/Soutien**: Le financement de cet essai a été réalisé par AstraZeneca Pharmaceuticals, Wilmington, Del.

**Rôle du sponsor**: le financement et l'infrastructure pour réaliser cet essai ont été apportés par AstraZeneca Pharmaceuticals, qui a aussi fourni le médicament étudié et le placebo et employé une organisation de recherche par contrat pour recueillir les données dans les centres de l'étude. Les analyses des données ont été faites par AstraZeneca par le Dr Wolf, et les analyses des données ont alors été données au Dr Kris par AstraZeneca en même temps que les données individuelles des patients. Il n'y a pas eu d'approbation formelle d'AstraZeneca.

**Précédente présentation**: présenté partiellement au 38<sup>e</sup> Meeting annuel de l'American Society of Clinical Oncology; 18-21 Mai 2002; Orlando, Floride.

## BIBLIOGRAPHIE

- Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin*. 2003; 53: 5-26.
- Eton DT, Fairclough DL, Cella D, Yount SE, Bonomi P, Johnson DH. Early change in patient-reported health during lung cancer chemotherapy predicts clinical outcomes beyond those predicted by baseline report: results from Eastern Cooperative Oncology Group Study 5592. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 1536-1543.
- Mendelsohn J. Blockade of receptors for growth factors: an anticancer therapy — the fourth annual Joseph H. Burchenal American Association for Cancer Research Clinical Research Award Lecture. *Clin Cancer Res*. 2000; 6: 747-753.
- Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. *J Clin Oncol*. 2001; 19 (18 suppl): 325-405.
- Wakeling AE, Guy SP, Woodburn JR, et al. ZD1839 (Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy. *Cancer Res*. 2002; 62: 5749-5754.
- Moyer JD, Barbacci EG, Iwata KK, et al. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358,774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res*. 1997; 57: 4838-4848.
- Allen LF, Cerna C, Gomez L, Yochmowitz M, Medina L, Weitman S. Investigation of the effects of CP-358,774 on various human tumor specimens taken directly from patients. *Clin Cancer Res*. 2000; 6: 4543S.
- Al Hazaa A, Birchall MA, Bowen ID. ZD1839 (IressaTM), an EGFR-TK1, and cisplatin have an additive effect on programmed cell death in human head and neck squamous carcinoma cells in vitro. *Clin Cancer Res*. 2000; 6: 4542S.
- Ciardiello F, Caputo R, Bianco R, et al. Antitumor effect and potentiation of cytotoxic drugs activity in human cancer cells by ZD-1839 (Iressa), an epidermal growth factor-selective tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res*. 2000; 6: 2053-2063.
- Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr, et al. Epidermal growth factor receptor in non-small cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol*. In press.
- Brabender J, Danenberg KD, Metzger R, et al. Epidermal growth factor receptor and HER2-neu mRNA expression in non-small cell lung cancer is correlated with survival. *Clin Cancer Res*. 2001; 7: 1850-1855.
- Rusch V, Baselga J, Cordon-Cardo C, et al. Differential expression of the epidermal growth factors receptor and its ligands in primary non-small cell lung cancers and adjacent benign lung. *Cancer Res*. 1993; 53: 2379-2385.
- Fujino S, Enokibori T, Tezuka N, et al. A comparison of epidermal growth factor receptor levels and other

prognostic parameters in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 1996; 32A: 2070-2074.

14. Rusch V, Klimstra D, Venkatraman E, Pisters PW, Langenfeld J, Dmitrovsky E. Overexpression of the epidermal growth factor receptor and its ligand transforming growth factor alpha is frequent in resectable non-small cell lung cancer but does not predict tumor progression. *Clin Cancer Res*. 1997; 3: 515-522.

15. Pfeiffer P, Clausen PP, Andersen K, Rose C. Lack of prognostic significance of epidermal growth factor receptor and the oncoprotein p185HER-2 in patients with systemically untreated non-small-cell lung cancer: an immunohistochemical study on cryosections. *Br J Cancer*. 1996; 74: 86-91.

16. Albanell J, Rojo F, Averbuch S, et al. Pharmacodynamic studies of the epidermal growth factor receptor inhibitor ZD1839 in skin from cancer patients: histopathologic and molecular consequences of receptor inhibition. *J Clin Oncol*. 2001; 20: 110-124.

17. Ranson M, Hammond LA, Ferry D, et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 2240-2250.

18. Herbst RS, Maddox A-M, Rothenberg ML, et al. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally welltolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 3815-3825.

19. Baselga J, Rischin D, Ranson M, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with five selected solid tumor types. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 4292-4302.

20. Kusaba H, Tamura T, Nakagawa K, et al. A phase I intermittent dose-escalation trial of ZD1839 (IressaTM) in Japanese patients with solid malignant tumors. *Clin Cancer Res*. 2000; 6: 4543S.

21. Kris MG, Herbst R, Rischin D, et al. Objective regressions in non-small cell lung cancer patients treated in Phase I trials of oral ZD1839 (IressaTM), a selective tyrosine kinase inhibitor that blocks the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Lung Cancer*. 2000; 29 (suppl 1): 72.

22. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997; 111: 1710-1717.

23. Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, Tulsky DS, Kaplan E, Bonomi P. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy- Lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung Cancer*. 1995; 12: 199-220.

24. Cella D, Eton DT, Fairclough DL, et al. What is a clinically meaningful change on the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) questionnaire? results from Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Study 5592. *J Clin Epidemiol*. 2002; 55: 285-295.

25. Green S, Weiss GR. Southwest Oncology Group standard response criteria, endpoint definitions and toxicity criteria. *Invest New Drugs*. 1992; 10: 239-253.

26. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol*. 1993; 11: 570-579.

27. Bailey R, Kris M, Wolf M, et al. Tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) expression levels does not predict for response in patients (pts) receiving gefitinib (« Iressa, » ZD1839) monotherapy for pretreated advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): IDEAL 1 and 2. *Proc Am Assoc Cancer Res*. 2003; 1362.

28. Fleiss J. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. London, England: John Wiley & Sons; 1981.

29. Natale RB, Skarin A, Maddox A-M, et al. Improvement in symptoms and quality of life for advanced non-small-cell lung cancer patients receiving ZD1839 (« Iressa ») in IDEAL 2. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2002; 21: 292a.

30. Massarelli E, Andre F, Liu DD, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel or recurrent non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2003; 39: 55-61.

31. Shepherd FA, Dancesy J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;

- 18: 2095-2103.
32. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al, the TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 2354-2362.
33. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multiinstitutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 2237-2246.
34. Perez-Soler R, Chachoua A, Huberman M, et al. A phase II trial of the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor OSI-774, following platinum-based chemotherapy, in patients with advanced, EGFR-expressing, non-small cell lung cancer (NSCLC). Presented at: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; May 12-15, 2001; San Francisco, Calif.
35. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet.* 2003; 361: 137-139.
36. Cooper JA Jr, White DA, Matthey RA. Drug-induced pulmonary disease, part 1: cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 133: 321-340.
37. Bergeron A, Bergot E, Vilela G, et al. Hypersensitivity pneumonitis related to imatinib mesylate. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4271-4272.
38. Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Acne-like rash predicts response in patients treated with cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Clin Cancer Res.* 2001; 7 (suppl): 3766S.
39. Shah NT, Miller VA, Kris MG, et al. Bronchioloalveolar histology and smoking history predict response to gefitinib (Iressa) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003; 22: 628.
40. O'Connell J, Kris MG, Gralla RJ, et al. Frequency and prognostic importance of pretreatment clinical characteristics in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with combination chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1986; 4: 1604-1614.
41. Savage D, Antman K. Imatinib mesylate — a new oral targeted therapy. *N Engl J Med.* 2002; 346: 683-693.
42. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1692-1703.
43. Heinrich MC, Corless CL, Blanke C, et al. KIT mutational status predicts clinical response to STI571 in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002; 21: 2a.
44. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science.* 2003; 299: 708-710.
45. Mauro MJ, O'Dwyer M, Heinrich MC, Druker BJ. STI571: a paradigm of new agents for cancer therapeutics. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 325-334.
46. Stallings-Mann M, Wharen R, Thomas CY. Resistance of glioblastoma cells to an EGFR kinase inhibitor is associated with maintenance of signaling by phosphatidylinositol-3-kinase (P13K) and constitutive phosphorylation of the Gab1/Gab2 adapter proteins. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002; 21: 19a.
47. Sirotnak F, Zakowski M, Miller V, Scher H, Kris M. Efficacy of cytotoxic agents against human tumor xenografts is markedly enhanced by co-administration of ZD1839 (Iressa), an inhibitor of EGFR tyrosine kinase. *Clin Cancer Res.* 2000; 6: 4885-4892.
48. Soria JC, Lee HY, Lee JJ, et al. Lack of PTEN expression in non-small cell lung cancer could be related to promoter methylation. *Clin Cancer Res.* 2002; 8: 1178-1184.
49. Singh B, Reddy PG, Goberdhan A, et al. p53 regulates cell survival by inhibiting PI3CA in squamous cell carcinomas. *Genes Dev.* 2002; 16: 984-993.
50. Hainaut P, Pfeifer GP. Patterns of p53 G to T transversions in lung cancer reflect the primary mutagenic signature of DNA-damage by tobacco smoke. *Carcinogenesis.* 2001; 22: 367-374.
51. Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, Miller WT, Clarkson B, Kuriyan J. Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science.* 2000; 289: 1938-1942.