

Oncologie: De la chimiothérapie non ciblée aux «targeted therapies»

Lorenz Jost

Les tumeurs solides déjà métastatiques, à quelques exceptions spectaculaires près, comme les tumeurs germinales testiculaires, ne peuvent être traitées de manière curative, malgré l'introduction de nouvelles classes de cytostatiques (taxans, camptothélines). Au cours de ces dernières décennies, plusieurs concepts ont suscité de grands espoirs, qui n'ont pas été satisfaits tout au moins en ce qui concerne leur utilisation à large échelle:

- Depuis des décennies, les vaccinations tumorales étudiées n'ont que rarement donné des rémissions durables. Les études randomisées ne sont pour l'instant pas parvenues à prouver un bénéfice sur la survie. Il faut encore attendre pour savoir si la meilleure compréhension du système immunitaire portera de meilleurs fruits.
- L'idée efficace *in vitro* de vaincre la résistance aux cytostatiques, naturelle ou acquise, des tumeurs solides, par une modulation des dites protéines de résistance «multidrug» n'a pas été confirmée en clinique en raison d'une toxicité trop élevée.
- La thérapie génique, qui consiste par exemple à incorporer des copies fonctionnelles de gènes perdus ou mutés dans des cellules tumorales, n'a pas eu le succès escompté en raison du manque de vecteurs efficaces.

Quels sont alors les succès des nouvelles connaissances en biologie moléculaire?

Les données sont favorables sur les anticorps monoclonaux chimériques humanisés, dans lesquels une structure d'immunoglobuline humaine a été combinée au site de liaison d'antigènes d'anticorps de souris par exemple la sélection de meilleurs antigènes a donné des produits plus efficaces (tableau 1). Malheureusement, une résistance peut aussi se manifester dans les traitements par anticorps, par sélection de cellules tumorales n'exprimant aucun antigène, ou très peu. L'adjonction de radio-isotopes aux anticorps peut vaincre cette résistance, ou la retarder.

L'un des buts majeurs de la recherche a également été de développer des molécules pouvant s'administrer par voie orale, inhibant spécifiquement une transmission de signal activée dans des tumeurs. Un but a été atteint par la mutation de protéines de fusion oncogènes, spécifiques de tumeurs, ayant une activité tyrosine-kinase.

Glivec® est pour l'heure le seul inhibiteur de la tyrosine-kinase admis en Suisse. Il inhibe la tyrosine-kinase *bcr-abl* produite par translocation t(9:22) dans la leucémie myéloïde chro-

Tableau 1. Anticorps.

Anticorps	cible	type de cellule	status
Mabthera [1] (<i>rituximab</i>)	CD20	lymphocytes B, néoplasies à cellules B	Admis aux caisses pour les lymphomes non-hodgkiniens folliculaires et diffus à grandes cellules. Monothérapie ou association à chimiothérapie. Bénéfice sur la survie prouvé.
Herceptin [2] (<i>trastuzumab</i>)	ErbB2 (Her2nouveau)	env. 1/3 des cancers du sein	Admis aux caisses pour tumeurs métastatiques avec hyperexpression marquée (3+) d'ErbB2. Monothérapie ou association à chimiothérapie. Bénéfice sur la survie prouvé.
Mabcampath [3] (<i>alemtuzumab</i>)	CD52	lymphocytes T et B	Admis aux caisses pour la leucémie lymphatique chronique réfractaire au traitement.
Erbtux [4] (<i>cétuximab</i> , <i>IMC-C225</i>)	EGFR	majorité des types de carcinome	Expérimental. Nombreuses études de phase I-III en cours, surtout dans tumeurs ORL. Monothérapie et association à radio- ou chimiothérapie.
Avastin [5] (<i>bévacizumab</i>)	VEGFR	cellules endothéliales avec activation tumorale	Expérimental, études de phase I-II.

Tableau 2. Inhibiteurs de l'activité tyrosine-kinase.

Inhibiteur TK	cible	type de cellule	status
Glivec [6, 7] (<i>imatinib</i>)	BCR-ABL	LMC, GIST	Admis aux caisses. Proportion élevée de rémissions.
Iresssa [8] (<i>ZD1839</i>)	EGFR	majorité des types de carcinome	Admis par la FDA pour CA bronchique réfractaire, études de phase II-III en cours. Monothérapie ou association à chimiothérapie (pour CA bronchique négatif).
Tarceva [9] (<i>OSI-774</i>)	EGFR	majorité des types de carcinome	Expérimental, études de phase II-III. Monothérapie ou association à chimiothérapie.
PTK 787 [10]	VEGFR	cellules endothéliales (toutes les tumeurs)	Expérimental, études de phase II-III. Monothérapie ou association à chimiothérapie.
Flavopiridol [11]	CDK's	toutes les cellules	Expérimental, études de phase I-II. Association à chimiothérapie, monothérapie négative.
Sarasar [12] (<i>lonafarnib</i>)	surtout k-RAS	tumeurs solides	Inhibition de la farnésylation de médiateurs de signal. Expérimental, études de phase II-III.

nique (LMC) [6]. Malheureusement peu de tumeurs malignes ont une mutation si spécifique et suffisante pour la dégénérescence maligne. Les rares tumeurs du stroma gastro-intestinal (GITS) réfractaires au traitement en font partie et répondent à Glivec® [7]. Mais des résistances à ce médicament se sont déjà manifestées. Des études examinent si elles peuvent être vaincues par une association à des traitements classiques.

L'inhibition des récepteurs des facteurs de croissance a été un autre but de la recherche, car les oncogènes interviennent souvent dans les transmissions de signaux entre récepteurs de surface et noyau. Sont parvenus jusqu'en clinique les inhibiteurs de la tyrosine-kinase du récepteur «epidermal growth factor» (EGFR), souvent hyperexprimé.

L'inhibition de l'activité tyrosine-kinase du récepteur «vascular endothelial growth factor» (VEGFR) de cellules endothéliales normales offre une possibilité d'inhiber l'angiogenèse tumorale. Quelques-uns de ces inhibiteurs sont cités dans le tableau 2.

Iressa® et Tarceva® ont donné des rémissions objectives de 12-18% en monothérapie dans des carcinomes bronchiques non à petites cellules résistant à la chimiothérapie. Et même 40-50% des patients traités ont ressenti une amélioration subjective. Mais l'association d'Iressa® à la chimiothérapie dans deux bonnes études contrôlées contre placebo ont été totalement décevants dans le carcinome bronchique, à tel point qu'une administration séquentielle de chimiothérapie suivie d'Iressa® doit être examinée. Il reste encore à démontrer si les inhibiteurs oraux de l'angiogenèse (par exemple

PTK 787) [10] seront plus efficaces que les plus anciennes protéines angiostatiques. L'un des grands problèmes des «Targeted Therapies», en plus des mutations de récepteurs, pourrait être que la redondance des voies de signaux biologiquement importantes et l'instabilité génétique des tumeurs empêchent une inhibition durable, car certaines cellules malignes pourraient utiliser d'autres voies de signalisation, non inhibées, sélectionnées sous traitement.

L'inhibition des récepteurs des facteurs de croissance agit au début d'une chaîne de signaux qui n'est peut-être déjà plus capitale pour la survie des cellules tumorales. On a tenté de trouver des buts «plus près du noyau». Les kinases dépendant des cyclines (CDK), qui ont des fonctions importantes dans le contrôle de l'intégrité du matériel génétique et dans celui du cycle cellulaire, ont ouvert des possibilités. De telles interventions sont à leur tour grevées d'effets indésirables plus nombreux. Le flavopiridol, inhibiteur sélectif de plusieurs CDK, est actuellement en phase d'évaluation clinique [11]. La monothérapie n'a pas permis d'obtenir un effet antitumoral suffisant, et des études sont en cours depuis peu sur des associations. Les inhibiteurs qui n'inhibent plus toutes les CDK, mais seulement la CDK2, pourraient être plus efficaces et mieux tolérés. Les inhibiteurs de la farnésyl-transférase, enzyme nécessaire pour former des molécules de transmission de signal actives, comme par exemple l'oncogène RAS, proposent une voie intermédiaire entre l'inhibition au niveau du récepteur et celle au niveau du noyau. Un représentant des inhibiteurs de la farnésyl-transférase est en phase d'essai, Sarasar® (lonafarnib) [12].

Références

- 1 King KM, Younes A. Rituximab: review and clinical applications focusing on non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001;1:177-86.
- 2 Ligibel JA, Winer EP. Trastuzumab/chemotherapy combinations in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2002;29(3 Suppl 11):38-43.
- 3 Dumont FJ. CAMPATH (alemtuzumab) for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and beyond. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002;2:23-35.
- 4 Herbst RS, Langer CJ. Epidermal growth factor receptors as a target for cancer treatment: the emerging role of IMC-C225 in the treatment of lung and head and neck cancers. *Semin Oncol* 2002;29(1 Suppl 4):27-36.
- 5 Rosen LS. Clinical experience with angiogenesis signaling inhibitors: focus on vascular endothelial growth factor (VEGF) blockers. *Cancer Control* 2002;(2 Suppl):36-44.
- 6 Cohen MH, Williams G, Johnson JR, et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2002;8:935-42.
- 7 Muler JH, Baker L, Zalupski MM. Gastrointestinal stromal tumors: chemotherapy and imatinib. *Curr Oncol Rep* 2002;4:499-503.
- 8 Herbst RS, Kies MS. ZD1839 (Iressa™) in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* 2002;7(Suppl. 4):9-15.
- 9 Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2001;19:3267-79.
- 10 Wood JM, Bold G, Buchdunger E, et al. PTK787/ZK 222584, a novel and potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, impairs vascular endothelial growth factor-induced responses and tumor growth after oral administration. *Cancer Res* 2000;60:2178-89.
- 11 Tan AR, Headlee D, Messmann R, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of flavopiridol administered as a daily 1-hour infusion in patients with advanced neoplasms. *J Clin Oncol* 2002;20:4074-82.
- 12 Caponigro F. Farnesyl transferase inhibitors: a major breakthrough in anticancer therapy? *Anticancer Drugs* 2002;13:891-7.