

Traitements ciblés: sujet à variations

Bernhard C. Pestalozzi^a, Frank Stenner^b

^a Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich

^b Klinik für Onkologie, Universitätsspital Basel

L'oncologie continue de progresser sur un mode très dynamique, surtout pour les traitements dits ciblés. Les pathologies cancéreuses ne sont plus classées et traitées en fonction de l'organe de la tumeur primitive, mais de plus en plus en fonction de leurs caractéristiques moléculaires. Pour l'adénocarcinome bronchique par exemple, il est absolument déterminant de savoir si les cellules cancéreuses présentent une mutation activatrice de l'Epithelial Growth Factor Receptor (EGFR), car si oui elles répondent à un inhibiteur de l'EGFR tel que l'erlotinib (Tarceva[®]) ou le géfitinib (Iressa[®]). S'il y a une mutation du gène de l'EML4-ALK elles réagissent à l'inhibiteur de l'ALK-kinase crizotinib (Xalkori[®]). Dans une étude de phase III randomisée, le crizotinib a été nettement supérieur à une chimiothérapie sur la survie sans progression (PFS) (médiane 7,7 contre 3,0 mois; hazard ratio [HR] 0,49) tout en étant moins toxique. En Europe, les mutations de l'EGFR ne sont malheureusement présentes que chez 12–15% des patients ayant des adénocarcinomes bronchiques, et celles de l'EML4-ALK chez 2–3% et ces tumeurs ne se rencontrent pratiquement que chez des non-fumeurs. L'efficacité d'un traitement ciblé par rapport à celle d'une chimiothérapie standard est énorme en présence de la mutation correspondante. Chez des patients ayant un adénocarcinome «moléculairement sélectionné», la survie médiane est de 27 mois contre à peine 12 dans des cohortes non sélectionnées [1].

«Nibs» et «mabs»

Ces progrès dans le carcinome bronchique ont été atteints grâce aux «nibs», petites molécules inhibant les

tyrosine-kinases intracellulaires. Ceux atteints dans le cancer du sein HER2 positif par contre sont essentiellement dus au développement des «mabs», anticorps monoclonaux se liant aux domaines extracellulaires des récepteurs membranaires et exerçant leur effet surtout par des réactions immunologiques. Dans 20% des cancers du sein, il y a une amplification ou hyperexpression du gène de l'HER2 (human epithelial receptor 2) qui est la cause du phénotype malin. Par sa liaison à l'HER2 le trastuzumab (Herceptin[®]) améliore considérablement le pronostic du cancer du sein aussi bien opéré à un stade précoce que métastatique. Cette année, le pertuzumab (Perjeta[®]) a été admis, qui empêche la dimérisation de l'HER2 avec des molécules réceptrices partenaires (fig. 1 [1]). Dans une grande étude comparative randomisée et contrôlée contre placebo, l'association pertuzumab-trastuzumab-docétaxel en traitement de première intention du cancer du sein métastatique a été significativement meilleure en termes de survie sans progression (PFS médiane améliorée de 12,4 à 18,5 mois; HR 0,62) et globale (HR 0,64) [2].

Une seconde variation du traitement par anticorps du cancer du sein HER2 positif repose sur le développement ultérieur du trastuzumab. Il a été lié par un ligand à une vincatoxine (emtansine) pour donner le T-DM1 (trastuzumab-emtansine) (fig. 2 [3]). Après liaison du trastuzumab à l'HER2, le complexe T-DM1 est internalisé par endocytose. L'emtansine est libérée par les lysosomes intracellulaires et bloque les microtubules de la cellule cancéreuse ciblée. Avec un tel mécanisme d'action, la toxicité du T-DM1 est très faible. Le T-DM1 a été nettement plus efficace que l'ancien standard de traitement de seconde intention du cancer du sein HER2 positif, l'association lapatinib/capécitabine. Les résultats de

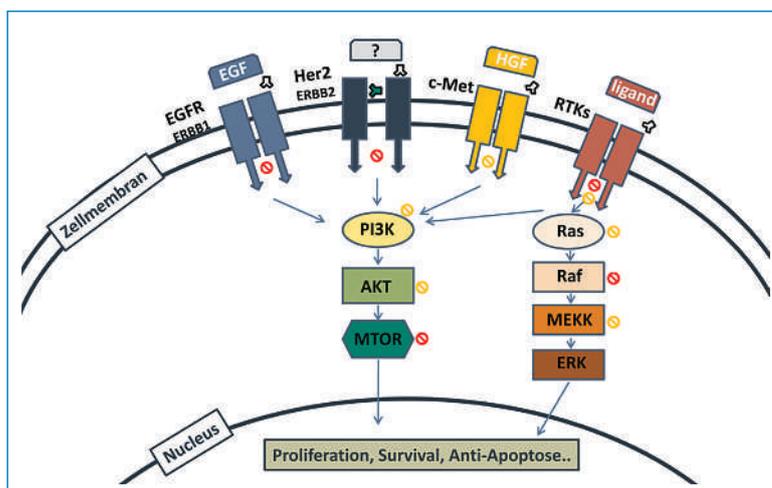


Figure 1

Inhibiteurs de la tyrosine-kinase (RTK) importants en clinique et leurs ligands.

Cercle en traitillé: inhibiteur de cette molécule

Cercle rouge: inhibiteur déjà utilisé en clinique
Cercle jaune: inhibiteur en développement ou en phase d'étude

Y inversé: anticorps anti-RTK, interrompant la liaison au ligand et/ou la transduction de signaux
Y vert: pertuzumab, un anticorps inhibant la dimérisation des récepteurs HER2



Bernhard Pestalozzi

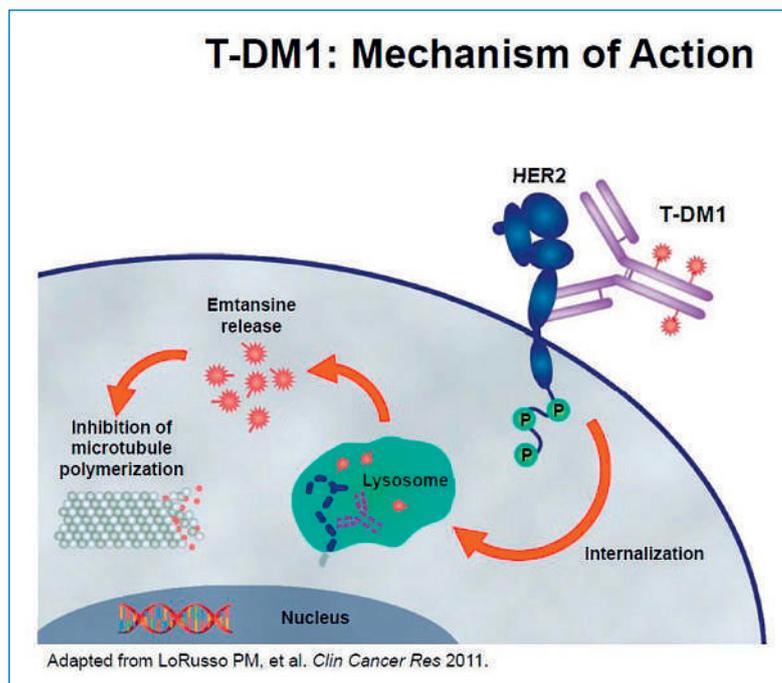


Figure 2

L'anticorps T-DM1 lié à un chimiothérapeutique se lie à la partie extracellulaire du récepteur HER2. Après internalisation du complexe anticorps-récepteur, le poison de la microtubuline emtansine est séparé de l'anticorps dans le pH acide des lysosomes et empêche la polymérisation de la microtubuline, ce qui provoque la mort de la cellule.

cette grande étude comparative randomisée ont été présentés au congrès annuel d'oncologie (ASCO) à Chicago en juin 2012. Le bénéfice a été significatif en termes de survie sans progression (PFS médiane améliorée de 6,4 à 9,6 mois; HR 0,65) et globale (HR 0,62) [3].

Inhibition de la transduction de signaux

Cette évolution positive en oncologie repose sur les connaissances et progrès de la biologie cellulaire, la compréhension des voies de transduction de signaux surtout, par lesquelles les signaux de prolifération passent de la membrane au noyau de la cellule (fig. 1). C'est sur la base de ces connaissances initiales plutôt académiques que l'industrie a développé des molécules inhibant une ou plusieurs stations de la transduction de signaux.

Il y a d'une part des inhibiteurs dits multikinases, qui bloquent plusieurs kinases, comme le regorafenib (Stivarga®). Cet inhibiteur multi-tyrosine-kinases a fait

preuve d'une bonne efficacité dans des études sur les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) et le carcinome colorectal métastatique et déjà traité. La voie de développement alternative est l'augmentation de l'affinité de ces inhibiteurs de kinases. Pour l'hypernéphrome, deux nouveaux inhibiteurs de tyrosine-kinases ont été développés pour le traitement de 1^{re} et 2^e intentions (le tivozanib, encore sans nom de marque, et l'axitinib, Inlyta®). Leur efficacité est équivalente à celle des précédents inhibiteurs de tyrosine-kinases et leurs profils d'effets indésirables sont meilleurs. L'axitinib est disponible depuis cette année à l'hôpital et le tivozanib va bientôt être admis.

Les «nibs» font également leurs preuves en traitements combinés. Dans le cancer du sein métastatique, l'association de l'inhibiteur de la mTOR évérolimus (Afinitor®) à l'inhibiteur de l'aromatase exémestane (Aromasin®) a été significativement supérieure au seul traitement anti-hormonal par exémestane [4].

Les pipelines de l'industrie sont pleins d'inhibiteurs de récepteurs et de stations de signaux PI3K, AKT, mTOR, BRAF, MEK, etc. La palette des inhibiteurs de kinases et de leurs molécules cibles est chaque année plus multicolore. C'est la tâche de la recherche translationnelle et clinique de tester ces médicaments potentiels, de les associer habilement et le cas échéant de les introduire en clinique. Vu la redondance des signaux d'activation et les multiples toxicités des médicaments, se recoupant parfois, un vrai travail d'Hercule. Cela ouvre de nombreuses options pour nos patients et la recherche clinique a encore beaucoup à faire.

Correspondance:

Prof. Bernhard Pestalozzi
Leitender Arzt
Klinik für Onkologie
UniversitätsSpital
CH-8091 Zürich
[bernhard.pestalozzi\[at\]usz.ch](mailto:bernhard.pestalozzi[at]usz.ch)

Références

- Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *NEJM*. 2009;361(10):958-67. PubMed PMID: 19692684.
- Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *NEJM*. 2012;366(2):109-19. PubMed PMID: 22149875.
- Verma S, Miles D, Gianni L, Krop I, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtasine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:1783-91.
- Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sakhmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *NEJM*. 2012;366(6):520-9. PubMed PMID: 22149876.0