

Nouvelles molécules en oncologie : les thérapies biologiques ciblées

New drugs in oncology : molecular-based targeted therapies

Lalami Y.

Service d'Oncologie médicale, Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (UBL)

RESUME

Depuis les années 1950, des progrès majeurs ont été réalisés dans le domaine de la chimiothérapie anticancéreuse, ciblant l'ADN de la cellule tumorale. De nos jours, les avancées cliniques en chimiothérapie sont devenues limitées, ayant atteint un plateau d'efficacité. Malgré une réponse favorable initiale, plus de la moitié des patients vont présenter une rechute de leur maladie et ou une résistance au traitement médical en situation métastatique. De plus, outre la résistance à la chimiothérapie, cette dernière peut s'accompagner de nombreux effets secondaires pouvant altérer fortement la qualité de vie des patients.

Au fil des décennies, nous avons assisté à une meilleure compréhension des événements moléculaires cruciaux pour la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses. L'ensemble de ces mécanismes de signalisation intracellulaires et dans le microenvironnement ont permis d'identifier des cibles thérapeutiques au-delà de l'ADN tumoral. Cela a permis le développement des thérapies biologiques ciblées. Ces molécules innovantes permettent de bloquer la croissance tumorale en inhibant des protéines (via les inhibiteurs de tyrosine kinase) et/ou récepteurs (via des anticorps monoclonaux) ayant un rôle fondamental dans la prolifération tumorale, par opposition au mécanisme d'action moins précis et aspécifique de la chimiothérapie conventionnelle.

Cette approche thérapeutique ciblée a ouvert la porte à une médecine oncologique personnalisée, identifiant des sous-groupes de tumeurs pouvant bénéficier largement de cette approche clinique, sur base de l'identification de marqueurs moléculaires spécifiques prédictifs. L'objectif de cet article est de présenter une vue d'ensemble de ces progrès thérapeutiques tout en insistant sur les avancées thérapeutiques incontestables, mais aussi de mettre en lumière les limitations, toxicités et précautions

ABSTRACT

Since the 1950s, major progresses have been achieved in the field of cancer chemotherapy, targeting tumor cell DNA. Currently, the clinical advances in chemotherapy become limited, having reached a plateau of effectiveness. Despite an initial favorable response, more than half of the patients will present with a relapse of their disease and or a resistance to medical treatment in metastatic setting. Further, in addition to resistance, chemotherapy is also accompanied of several side effects that can strongly affect the quality of life of the patients. Over the decades, we attended a better understanding of the molecular events considered as crucial for growth and proliferation of cancer cells, in different types of tumors. All these mechanisms of intracellular signaling, but also within the microenvironment, helped to identify therapeutic targets beyond the tumor DNA. The growing understanding of the molecular events underlying the etiology of different cancers as well as the signaling events that are critical for the continued growth and proliferation of cancer cells enhanced the opportunities for developing new agents. This allowed the development of biological targeted therapies. These innovative molecules block tumor growth by inhibiting proteins (via tyrosine kinase inhibitors) and/or transmembrane receptors (via monoclonal antibodies) having a fundamental role in tumor proliferation, as opposed to the less specific mechanism of action related to conventional chemotherapy and its direct action on cell division. This targeted therapeutic approach allowed the development for a more personalized cancer medicine, identifying patients, but especially types of tumors that will draw the most significant clinical benefit, based on the identification of specific predictive molecular markers. The objective of this article is to present an overview of this therapeutic progress while emphasizing the undeniable

d'utilisation de ce nouvel arsenal thérapeutique anticancéreux. L'immunothérapie, autre révolution dans le traitement médical du cancer, sera abordée dans un autre chapitre de cette revue.

Rev Med Brux 2019 : 40 : 355-62

therapeutic advances, but also to highlight limitations, toxicities and caution in using this new type of anti-cancer therapeutic. The place and role of immunotherapy, another revolution in the medical treatment of cancer, will be addressed in another chapter of this review.

Rev Med Brux 2019 : 40 : 355-62

Key words : cancer, targeted therapies, tyrosine kinases, monoclonal antibodies

INTRODUCTION

En 2018, 18,1 millions de nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués dans le monde. Le cancer du sein, de la prostate, du poumon et le cancer colorectal sont les plus fréquemment diagnostiqués. A la même période, 9,6 millions de décès liés à cette maladie ont été recensés. Le cancer du poumon à lui seul est responsable de 18,4 % de ces décès¹. Durant ces 30 dernières années, des progrès majeurs ont été réalisés dans divers domaines tels que le dépistage, les innovations thérapeutiques et l'optimisation des soins supportifs et ont contribué à une diminution globale mais modeste de 13 % des décès liés au cancer. Tout cela permet aujourd'hui à près de 44 millions de patients à travers le monde d'être toujours vivants dans les 5 années qui suivent leur diagnostic².

En 2016, la Belgique a enregistré 68.216 nouveaux cas de cancers, dont 36.243 cas chez les hommes³. Le cancer concerne principalement les personnes plus âgées, avec 67 % des femmes et 78 % des hommes ayant au moins 60 ans au moment du diagnostic. Actuellement, 1 homme sur 3 et 1 femme sur 4 seront diagnostiqués avec un cancer avant l'âge de 75 ans.

LA CHIMIOThERAPIE ANTICANCEREUSE : IMPORTANCE ET LIMITATIONS

La stratégie thérapeutique contre le cancer fait appel de manière isolée ou séquentielle à la chirurgie, la radiothérapie et l'oncologie médicale. Au fil des décennies, toutes ces spécialités ont connu des progrès significatifs permettant une modernisation et une optimisation de cette prise en charge multidisciplinaire.

Sur le plan médical, la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle, développée dans les années 1940-1950, est encore considérée comme la base de la prise en charge systémique pour la grande majorité des cancers, tous stades confondus. Les premiers résultats observés dans le traitement curatif de certaines hémopathies malignes et autres tumeurs germinales ont autorisé de grands espoirs. Au fil des années, et malgré le développement des traitements adjuvants, ces progrès ont été plus lents et moins prononcés, surtout dans la lutte contre la maladie métastatique.

Cela se traduit aussi par un ralentissement dans le développement clinique de nouveaux agents cytotoxiques anticancéreux.

Les cancers ont un profil de sensibilité clinique très variable vis-à-vis de ces agents cytotoxiques. A côté de cette problématique d'absence d'efficacité à long terme, les patients doivent faire face à un profil de toxicités élargies, liées essentiellement au mode d'action et à l'absence de spécificité de ces agents cytotoxiques. Les tissus atteints préférentiellement sont ceux dont les cellules ont un potentiel prolifératif élevé, tels que la moelle osseuse (anémie, thrombopénie, leucopénie), la muqueuse digestive (mucite, stomatite, diarrhée) et le tractus gastro-intestinal (nausées, vomissements). En réalité, tous les organes peuvent être potentiellement concernés. Ces toxicités sont souvent dose-limitantes et peuvent être à l'origine de complications sévères, pouvant interférer avec l'efficacité clinique de la chimiothérapie.

Au cours des deux dernières décennies, la recherche s'est considérablement accélérée pour mieux comprendre et identifier les mécanismes de carcinogenèse. C'est ainsi que plusieurs facteurs de croissance ainsi que leurs récepteurs, des voies de signalisation intracellulaires, des enzymes kinases et le rôle crucial de la néo-vascularisation tumorale ont pu être mis en évidence. Le rôle des modifications épigénétiques et les interactions du cancer avec le système immunitaire représentent aussi un progrès majeur de la compréhension actuelle de cette maladie complexe et hétérogène. Ces nombreuses avancées en laboratoire ont mené au développement clinique de nouvelles molécules anticancéreuses, habituellement regroupées sous le terme de thérapies moléculaires. Citons parmi celles-ci, l'hormonothérapie et l'immunothérapie anticancéreuses et surtout les thérapies biologiques ciblées qui feront l'objet de cet article, dont l'objectif principal est de définir et résumer les caractéristiques principales de ces nouvelles molécules en oncologie.

L'ESSOR DES THERAPIES BIOLOGIQUES CIBLEES ANTICANCEREUSES : UNE REVOLUTION NECESSAIRE

La thérapie ciblée a pour objectif de bloquer la

prolifération des cellules cancéreuses en interférant, non plus avec l'ADN comme la chimiothérapie, mais avec des molécules spécifiques nécessaires pour la croissance et le développement tumoral. Certaines de ces cibles thérapeutiques peuvent être présentes de manière physiologique dans les tissus normaux, mais sont le plus souvent mutées ou surexprimées au sein des tumeurs. L'objectif ultime est de pouvoir combattre avec plus de précision et finesse la cellule cancéreuse et/ou son microenvironnement avec potentiellement moins d'effets secondaires. Ces molécules induiront donc l'arrêt de la prolifération cellulaire par un effet cytostatique, par opposition à l'effet cytotoxique de la chimiothérapie conventionnelle.

Incontestablement, cette classe thérapeutique représente une avancée majeure pour un très grand nombre d'affections néoplasiques dont le cancer du sein, poumon, colorectal, mélanome, rein, thyroïde, lymphomes, leucémies, myélome multiple... Aujourd'hui, la majorité des essais cliniques en cours ou en développement vont s'intéresser à ce type de thérapie ciblée. Ces molécules, y compris l'immunothérapie, devraient représenter plus de 50 % de l'arsenal thérapeutique antitumoral dans les prochaines années.

Il est cependant intéressant de préciser que ce concept de thérapie ciblée n'est pas neuf dans le domaine du traitement anticancéreux. En effet, les traitements radio-isotopiques par Iode 131, utilisés depuis les années 1940 pour les cancers de la thyroïde iodo-captants, en sont une illustration. Les cellules cancéreuses thyroïdiennes vont capter l'I¹³¹ par le biais du récepteur spécifique, avec accumulation de la radio-activité et destruction cellulaire⁴. Un autre modèle de thérapie ciblée contre le cancer a été développé dans les années 1960-1970 avec l'identification du rôle majeur des œstrogènes dans la carcinogenèse mammaire et le développement ultérieur du tamoxifène (Nolvadex[®]), un agent modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes. Cette molécule a ouvert la voie à l'hormonothérapie anticancéreuse pour les cancers mammaires hormono-dépendants, aussi bien en situation métastatique que dans l'approche curative (néo)-adjuvante⁵⁻⁶. Il ne fait aucun doute que les progrès actuels représentent une évolution constante dans un domaine qui a déjà connu de nombreuses révolutions par le passé.

MODELES DE THERAPIES CIBLEES ANTICANCEREUSES

Dans la pratique clinique, nous pouvons retrouver 2 types principaux de thérapies biologiques pouvant cibler la cellule cancéreuse⁷⁻⁹ :

- Les inhibiteurs de tyrosine kinases (ou TKIs : **Tyrosine Kinase Inhibitors**)
- Les anticorps monoclonaux (ou MoAbs ; **Monoclonal Antibodies**)

Les inhibiteurs de tyrosine kinases (TKIs)

Ce sont classiquement des molécules organiques

de petite taille (moins de 800 daltons) ayant la capacité de pénétrer la membrane cellulaire et entraîner un blocage compétitif d'un site kinase adénosine-5'-triphosphate (ATP)-dépendant. Cela va leur permettre d'interférer avec des protéines impliquées dans diverses voies de signalisation intracellulaires cruciales pour la prolifération, la migration, la néo-vascularisation (action antiangiogénique) et la survie des cellules cancéreuses. Cette activité kinase peut être portée par un récepteur membranaire (ex : *epidermal growth factor receptor* [EGFR] ou *vascular endothelial growth factor receptor* [VEGFR]), ou par une protéine intracellulaire (BCR-ABL, B-Raf, mTOR, entre autres). Au fil des années, cette catégorie de molécules ne va plus concerner uniquement des protéines à activité tyrosine kinase, mais également celles à activité sérine-thréonine kinase comme RAF (*Rearrangement Activated Fibrosarcoma*) ou mTOR (*Mammalian Target of rapamycin*). Il est donc plus généralement question aujourd'hui d'inhibiteurs de kinase au sens large.

Cette stratégie mise au point dans les années 2000, s'intéressant principalement à des tyrosines kinase, s'administre par voie orale (dénomination commune internationale (DCI) avec suffixe " -inib "). Ces inhibiteurs sont rarement totalement sélectifs d'une seule kinase et peuvent interagir avec différentes cibles d'intérêt thérapeutique en oncologie ; il est alors question d'inhibiteurs multi kinases (*multi-targeted kinase inhibitors*). Citons comme exemples de TKIs entre autres : dabrafenib (Tafinlar[®]), imatinib (Glivec[®]), sorafenib (Nexavar[®]), ibrutinib (Imbruvica), sunitinib (Sutent[®]) cabozantinib (Cometriq), vandetanib (Caprelsa[®])...

Les TKIs, ayant une demi-vie courte, sont tous bio-disponibles par voie orale et nécessitent une prise orale régulière en continu. Cette biodisponibilité peut, dans certains cas, être modifiée (réduite ou augmentée) par l'alimentation, notamment si les repas sont riches en lipides (imatinib, lapatinib...). Le système des cytochromes (CYP3A4/5 surtout, mais aussi CYP1A2, CYP2C19 et UGT1A1) joue un rôle important dans le métabolisme des TKIs, dont certains sont des inducteurs ou des inhibiteurs enzymatiques, menant à un risque accru d'interactions médicamenteuses.

La leucémie myéloïde chronique (LMC) et le cancer du rein peuvent être considérés comme des modèles intéressants où la stratégie thérapeutique repose essentiellement sur des TKIs tout le long de l'histoire naturelle de la maladie. L'imatinib (Glivec[®]) fut l'un des pionniers en matière de TKIs lors de son enregistrement en 2002 pour le traitement de la LMC, permettant alors une réponse complète hématologique chez 98 % des patients en rechute, érigeant cette molécule au rang de " pilule magique " (*magic bullet*) dans la lutte contre le cancer¹⁰. Le cancer du rein représente une maladie où la chimiothérapie conventionnelle n'a jamais eu d'efficacité avérée. Depuis 15 ans, une dizaine de thérapies biologiques ciblées (sorafenib, sunitinib, pazopanib, cabozantinib...) représentent l'arsenal thérapeutique. Cela a

révolutionné la prise en charge et le pronostic de ce cancer en situation récidivante/métastatique¹¹.

Les anticorps monoclonaux (MoAbs)

La seconde grande famille de thérapies biologiques ciblées est représentée par des anticorps monoclonaux (MoAbs). Leur taille (150.000 daltons) ne leur permet pas de traverser la membrane cellulaire. Leur mécanisme d'action va dès lors se concentrer sur le blocage compétitif de cibles telles que des facteurs de croissance extracellulaires (ligands) ou des récepteurs transmembranaires via la reconnaissance d'un antigène de surface et ainsi inhiber l'activation des voies de signalisation en intracellulaire. Parmi ces antigènes membranaires, citons entre autres : HER-2 (*Human epidermal growth factor receptor 2*), EGFR et VEGFR.

Ces anticorps monoclonaux, avec une structure d'immunoglobuline, sont administrés par voie intraveineuse. Classiquement, ils ont une dénomination commune internationale (DCI) se caractérisant par le suffixe « mab ». Les progrès en biotechnologie de laboratoire ont permis de faire évoluer leurs structures biochimiques. En pratique, les suffixes permettent de reconnaître la composition de ces anticorps. Les anticorps murins chimériques (30 % murins) ont comme suffixe " imab " (ex : cétuximab, rituximab) alors que ceux qui sont murins humanisés (10 % murins) se terminent par " zumab " (ex : bévacizumab, alemtuzumab...). Enfin, ceux qui sont totalement humains auront " umab " comme suffixe (ex : panitumumab).

Parmi les premières thérapies ciblées de ce groupe se trouvent des anticorps dirigés contre le cluster de marqueurs de surface de cellules de différenciation 20 (CD20), CD33 et CD52, identifiés dans les cellules lymphomateuses et leucémiques. En plus d'être une cible thérapeutique dans le lymphome non Hodgkinien, le CD20 est également présent à la surface des cellules lymphoïdes normales¹². Et donc, cibler cette molécule va également affecter la fonction globale du système immunitaire. Cette observation a mené à l'utilisation de l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) pour le traitement des maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde. D'autres anticorps monoclonaux ont été développés pour des indications non oncologiques, tel que le denosumab (Xgeva®, Prolia®), anticorps monoclonal ciblant le ligand RANKL, prescrit dans l'ostéoporose mais aussi pour le traitement des métastases osseuses, avec un effet antirésorption osseuse des ostéoclastes.

Enfin, ces anticorps monoclonaux trouvent leur apogée récente avec le développement de l'immunothérapie antitumorale (anti-PD1, anti-PD-L1, anti CTLA-4...), inhibant des points de contrôle immunitaire et ainsi stimuler les mécanismes naturels de défense immunitaire cytotoxique des lymphocytes T de l'organisme contre les cellules cancéreuses.

Un autre volet en termes d'évolution thérapeutique est l'émergence des anticorps conjugués. Ceux-ci pourraient être considérés comme des " chimiothérapies ciblées " car elles représentent la combinaison entre un anticorps monoclonal et un agent cytotoxique. L'anticorps monoclonal, en se fixant préférentiellement sur les cellules tumorales, va permettre l'introduction intracellulaire de l'agent cytotoxique. Le prototype de cette nouvelle classe médicamenteuse est le TDM-1, combinant le trastuzumab (anti-HER2) et un agent antimétabolite, utilisé dans le cancer du sein HER-2¹³. De nombreuses autres molécules de ce type sont en cours d'investigations dans de nombreux types de cancers.

USAGE DES THERAPIES BIOLOGIQUES CIBLEES DANS LA PRATIQUE CLINIQUE QUOTIDIENNE

Au moment de la prescription d'une thérapie biologique ciblée (ou tout autre traitement systémique anticancéreux), l'oncologue médical a la responsabilité d'expliquer l'intérêt clinique, le projet thérapeutique en relation avec le pronostic de la maladie, mais surtout de détailler les effets secondaires potentiels attendus. Bien entendu, le rôle et la place à accorder aux médecins généralistes sont fort importants à prendre en considération, y compris dans la compréhension, l'identification et la gestion éventuelle de ces toxicités.

Effets indésirables

Malgré leur mécanisme d'action apparaissant plus ciblé et donc plus spécifique qu'une chimiothérapie conventionnelle, les thérapies biologiques ciblées ne sont pas dénuées d'effets secondaires. Ces toxicités peuvent être ou non liées à la cible thérapeutique en elle-même (présente aussi bien dans la cellule cancéreuse que dans des cellules normales, tels que HER-2 et le myocarde, EGFR et la peau...). Même si leur profil de toxicités est différent et généralement moins sévère que celui des agents cytotoxiques (pas ou peu myélotoxiques, très rares cas d'alopécie), certains effets secondaires peuvent retentir de façon importante sur la qualité de vie des patients. Cela peut impacter de façon négative l'adhérence et l'observance des patients, mais aussi impliquer parfois des réductions et/ou adaptations des posologies ou même une interruption du traitement.

Parmi les effets secondaires les plus fréquents, citons :

- Fatigue, asthénie : effet indésirable très fréquent qui concerne quasiment toutes les thérapies ciblées, altérant la qualité de vie. Il convient de rechercher et traiter si possible les causes et les comorbidités (insuffisance cardiaque et respiratoire, anorexie, douleurs, troubles du sommeil, syndrome dépressif ou stress émotionnel, anémie, hypothyroïdie, troubles électrolytiques, déshydratation...);
- Troubles digestifs : diarrhées (plus de 50 % des patients traités par thérapies ciblées), nausées, vomissements (surtout avec les TKIs par voie orale), mais de sévérité moindre qu'avec les cytotoxiques.

Dysgueusie (sunitinib, axitinib, vandétanib), mucites, xérostomie (sécheresse buccale), aphtes, ulcération, stomatites (inhibiteurs de mTOR (everolimus), antiangiogéniques (sorafénib, bévacizumab), anti-EGFR (panitumumab) ;

- Toxicités cutanées : rash, urticaire, exanthème au niveau du tronc (inhibiteurs BCR-ABL); sécheresse cutanée, prurit, éruption pustuleuse de type acnéiforme ou folliculite sans comédon, atteinte du visage, du cuir chevelu et du tronc, parfois associés à une hypertrichose et une trichomégalie (inhibiteurs d'EGFR) ; cette toxicité touche 50 à 80 % des patients, peut être grave bien qu'en général réversible et a un impact sur la qualité de vie ; un traitement prophylactique par une tétracycline *per os* pendant six à huit semaines, des corticoïdes et une crème émolliente permettent de diminuer la sévérité des réactions ; alopecie (anti-EGFR, sorafénib, sunitinib) ; pigmentation ou dépigmentation de la peau (sunitinib) ; photosensibilisation et syndrome sec (rétinoïdes) ; syndrome palmo-plantaire (mains-pieds) (sorafénib, axitinib, vandétanib, régorafénib, aflibercept, inhibiteurs de mTOR) ; retard de cicatrisation (antiangiogéniques et inhibiteurs de mTOR) ; le traitement doit être interrompu avant et/ou après toute chirurgie (plusieurs semaines dans le cas des biothérapies en raison de leur longue demi-vie).

Les thérapies ciblées anticancéreuses peuvent aussi être à l'origine d'effets indésirables particuliers, tels que :

- Réaction d'hypersensibilité immédiate (essentielle-ment avec les anticorps chimériques) ;
- Toxicité hématologique (palbociclib) ;
- Hypogammaglobulinémie (rituximab) ;
- Troubles cardiovasculaires, dysfonction ventriculaire gauche (trastuzumab), hypertension artérielle (sunitinib) ;
- Risque hémorragique ou thrombo-embolique (antiangiogéniques) ;
- Hyperlipidémie, hyperglycémie ;
- Rétention hydrique ;
- Douleurs musculo-squelettiques (dasatinib, imatinib, nilotinib, sunitinib, pazopanib) ;
- Dysthyroïdie; hypothyroïdie.

Précautions d'utilisation et populations à risque

Par manque de données sur leur efficacité et tolérance et à l'exception de l'imatinib pour les indications hématologiques, l'utilisation des thérapies ciblées anticancéreuses n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. Les TKIs doivent être utilisés avec précaution chez les patients en insuffisance hépatique, mais en revanche, aucune précaution particulière ne doit être prise chez l'insuffisant rénal ou chez le sujet âgé. À l'inverse, les immunomodulateurs antiangiogéniques (thalidomide et légalidomide utilisés dans le myélome multiple) doivent faire l'objet d'une adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale.

Les anticorps monoclonaux sont contre-indiqués

en cas d'hypersensibilité aux protéines murines ou aux anticorps monoclonaux recombinants humains eux-mêmes. Ces traitements font l'objet d'une attention et surveillance particulières en milieu hospitalier (hôpital de jour) lors des infusions, avec des procédures d'administration et de surveillance bien codifiées.

Enfin, des précautions d'emploi doivent être respectées de façon individuelle et personnalisée en fonction des différentes toxicités potentiellement attendues : hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, allongement de l'espace QT, risque thrombo-embolique, toxicité respiratoire, toxicité hématologique...

Grossesse et allaitement

Par manque de données sur l'utilisation des thérapies ciblées anticancéreuses chez la femme enceinte et avec des études menées chez l'animal ayant montré une toxicité conduisant à des malformations chez le fœtus, les thérapies biologiques ciblées sont contre-indiquées pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et les quelques semaines (pour les inhibiteurs de tyrosine kinase) à quelques mois (pour les anticorps monoclonaux) qui suivent l'interruption du traitement. Certains inhibiteurs de tyrosine kinase présentent une forte excrétion dans le lait ; l'allaitement doit donc être interrompu pendant le traitement et les mois qui suivent son arrêt.

De plus, les effets sur le sperme étant inconnus, une contraception efficace doit être utilisée par le couple si l'homme est en traitement. La thalidomide et le légalidomide représentent des cas particuliers : en raison du risque tératogène et des concentrations élevées retrouvées dans le sperme, une contraception est obligatoire chez la femme (dispositif intra-utérin, implant, progestatif plus méthode mécanique) et l'homme (préservatif). Par ailleurs, le risque thromboembolique associé à ces molécules anticancéreuses implique de ne pas avoir recours à une contraception hormonale œstroprogestative qui le majorerait.

DEFIS ET LIMITATIONS DES THERAPIES BIOLOGIQUES CIBLEES

Plusieurs thérapies ciblées pourraient désormais être prescrites chez un même patient. Cela peut se faire de façon séquentielle ou concomitante avec une autre approche thérapeutique (exemple : chimiothérapie), afin de contrôler plus durablement l'histoire naturelle de la maladie. Cependant, même si un nombre non négligeable de patients avec une maladie cancéreuse avancée peuvent aujourd'hui tirer un réel bénéfice des thérapies biologiques ciblées, ces derniers traitements, à l'instar de la chimiothérapie conventionnelle, restent confrontés à plusieurs défis. Il apparaît clairement que l'efficacité d'une thérapie ciblée sera altérée en l'absence d'une cible adéquate. Par ailleurs,

l'expression de cette cible ne sera pas nécessairement synonyme d'une réponse majeure et soutenue. Et enfin, la réponse à ce type de traitement peut être de courte durée.

L'hétérogénéité cellulaire et moléculaire représente aussi un obstacle majeur à une efficacité au long terme, avec l'absence de réponses complètes malgré la présence de la " cible ", essentiellement en raison de mécanismes de résistance liés à la complexité des voies oncogéniques et l'interaction entre elles au sein de la cellule cancéreuse. C'est ainsi que l'acquisition de nouvelles mutations peut entraîner une perte de sensibilité à la thérapie ciblée¹⁴. Une meilleure connaissance des mécanismes d'échappement et de résistance aux thérapies ciblées et l'enrichissement notable de cette classe pharmaco- thérapeutique devront donc permettre d'améliorer davantage la prise en charge des patients¹⁵.

Encore aujourd'hui, certains cancers (exemple : pancréas) ne bénéficient pas de ces traitements, en l'absence d'identification d'altération moléculaire pouvant faire l'objet d'une application thérapeutique efficace. D'autres tumeurs, de par leur localisation, sont de mauvais pronostic et avec peu d'options thérapeutiques systémiques (exemple : tumeurs cérébrales primaires ou secondaire). Dans le système nerveux central, la barrière hémato-encéphalique empêche le passage et l'action adéquate des traitements systémiques. A ce jour, les indications thérapeutiques des thérapies biologiques ciblées, bien que nombreuses, visent quasi exclusivement (≥ 90 %) des situations avancées/métastatiques : 50 % concernent la 1^e ligne et près de 45 % de cas considérées comme réfractaires ou en échec après au moins un traitement antérieur. Des essais évaluant l'utilisation des thérapies ciblées à des stades plus précoces de la maladie sont absolument nécessaires. A ce jour, le Trastuzumab dans le cancer du sein HER-2+ et le Glivec dans les GIST (tumeurs stromales gastro-intestinales) opérés représentent de rares exceptions de l'efficacité d'une thérapie ciblée en situation adjuvante (et donc curative).

Sur le plan clinique, la compliance à long terme des patients sous ce type de thérapies orales à domicile peut être fort variable et imprévisible, représentant un défi clinique majeur. Ceci sera d'autant plus marqué si les progrès thérapeutiques permettront de considérer certains cancers avancés comme des pathologies chroniques¹⁶.

Un autre défi majeur est le coût de ces traitements. Cet aspect pharmaco-économique prend de l'ampleur au fil des années¹⁷. Même si aujourd'hui, les coûts liés à la chimiothérapie semblent moindres car les thérapies ciblées orales évitent les hospitalisations prolongées, il faut garder à l'esprit l'usage combiné possible de ces deux approches thérapeutiques. En cas de thérapies ciblées par anticorps monoclonaux, les coûts peuvent augmenter de manière significative (exemple : le coût de

8 semaines de traitement par des schémas thérapeutiques du cancer colorectal contenant bevacizumab ou cetuximab s'élèvent à 30.000 \$ contre 60 \$ pour un schéma chimiothérapeutique à base de 5-Fluorouracile et Elvocrine). Enfin, le changement de paradigme lié aux thérapies ciblées nécessite que des évolutions soient apportées au niveau du règlement européen sur les médicaments pédiatriques et permet que le développement de ces médicaments en oncologie pédiatrique soit favorisé et accéléré avec un suivi à long terme.

Il apparaît clairement que tous les patients avec le même cancer ne pourront pas bénéficier d'une thérapie ciblée. Il semble donc crucial de pouvoir disposer de marqueurs prédictifs de réponse ou de non-réponse, de manière à pouvoir identifier le sous-groupe de patients les plus susceptibles de bénéficier des thérapies biologiques ciblées et ainsi éviter dans certains cas des traitements longs, coûteux, toxiques et sans efficacité avérée à long terme. Certains de ces marqueurs peuvent avoir un rôle prédictif ou pronostic.

En très peu de temps, un changement de paradigme dans la prise en charge des cancers a été observé en oncologie, passant d'une oncologie " d'organe " à une oncologie " stratifiée " qui pourrait demain devenir une oncologie " de précision ou personnalisée ". Actuellement, la prescription des thérapies ciblées est guidée, dans la mesure du possible, par les caractéristiques moléculaires de la tumeur de chaque patient¹⁵. C'est ainsi que plusieurs anomalies génétiques (mutations, amplifications, translocations...) ont pu être mises en évidence, telles que : mutation EGFR dans les cancers bronchiques non à petites cellules (10 % des cas), mutation BRAF dans les mélanomes (50 % des cas), translocation ALK (anaplastic lymphoma kinase) (1-2 % des cancers pulmonaires), mutation RAS dans le cancer colorectal (40 % des cas) et amplification de l'oncogène codant pour HER-2 (20-25 % des cancers mammaires).

Certaines mutations ne sont pas " actionnables " (ou ciblables) par l'usage d'une thérapie moléculaire. Un exemple est celui de la mutation RAS présente dans 40 % des cancers colorectaux. Dans ces cas-là, les thérapies ciblant EGFR (Cetuximab, Panitumumab) sont inefficaces et donc sans intérêt clinique. A l'inverse, la présence d'une mutation EGFR dans les cancers du poumon a démontré l'efficacité clinique des TKIs ciblant l'EGFR (Géfitinib, Afatinib...). Dans ce même groupe de cancers du poumon, certaines mutations EGFR (exemple : mutation T790M) peuvent prédire la résistance aux TKIs de première génération et orienter ainsi vers une nouvelle génération de TKIs anti-EGFR (Osimertinib)^{18,19}. Dans les cancers ORL, l'EGFR est surexprimé dans quasi 90-95 % des cellules et a un rôle pronostique majeur. Malgré cela, le Cetuximab (anticorps monoclonal anti-EGFR) ne va permettre une réponse tumorale que dans 13 % des cas et ni la surexpression ni la mutation EGFR ne semblent avoir un rôle prédictif pour la réponse tumorale dans ce groupe de tumeurs. Pour les mélanomes, c'est la mutation BRAF qui est associée à

l'efficacité clinique des thérapies biologiques ciblant RAF et MEK (Dabrafénib, Vémurafénib, Tramétinib...). Enfin, le trastuzumab (anticorps ciblant HER-2) ne peut être prescrit qu'aux cancers mammaires (et gastriques) présentant une amplification de l'oncogène codant pour ce récepteur. Ces quelques exemples illustrent la grande complexité quant à l'application étendue des thérapies ciblées et cela au sein d'un même groupe tumoral.

De nos jours, le séquençage du génome des tumeurs (NGS : *Next Generation Sequencing*) a permis d'identifier plusieurs sous-groupes au sein d'une même entité tumorale. Ceci va permettre d'identifier de nouvelles aberrations génétiques et moléculaires qui pourront à leur tour faire l'objet de thérapies biologiques ciblées prometteuses²⁰⁻²¹. Et surtout, nous allons pouvoir nous orienter vers une approche thérapeutique qui ne s'intéressera plus à l'organe ou la tumeur originelle, mais à l'altération génétique qui fera l'objet d'une approche thérapeutique encore plus ciblée. C'est le concept d'une approche thérapeutique "agnostique" en ce qui concerne l'origine tumorale. Ceci est déjà une réalité avec un groupe de molécules ciblant un gène de fusion NTRK (codant pour les récepteurs tropomyosine). Malheureusement cela ne concerne pour le moment qu'une minorité de nos patients, mais la science et les études cliniques continuent à progresser en ce sens.

La détection de cellules tumorales circulantes représente aussi un champ d'investigation très prometteur, initialement développé comme marqueur pronostique. Aujourd'hui, leur intérêt réside dans la possibilité de réaliser des biopsies liquides. C'est ainsi qu'un simple prélèvement sanguin va permettre la réalisation d'un séquençage tumoral sans devoir passer absolument par une biopsie tumorale. Ceci va permettre un suivi de la dynamique d'évolution tumorale au sein de l'organisme, tout en identifiant de nouvelles aberrations génétiques qui pourront faire l'objet de thérapies biologiques ciblés de nouvelle génération.

CONCLUSION

Le traitement médical du cancer peut être considéré comme une discipline assez récente, avec l'apparition de la chimiothérapie cytotoxique dans les années 1950-1960. L'enthousiasme initial dans ce domaine a dû rapidement faire place à un ralentissement des progrès thérapeutiques. Encore aujourd'hui, les innovations des agents de chimiothérapie sont très lentes et limitées, hormis l'émergence fort prometteuse des anticorps conjugués dans le futur. Les nombreux progrès dans le domaine de l'oncogénèse ont permis de mieux comprendre et disséquer la cellule cancéreuse au niveau moléculaire et oncogénétique. Tout cela a mené à l'avènement des thérapies biologiques ciblées qui ont révolutionné la prise en charge et le pronostic de nombreux cancers en situation avancée. Malgré de nombreux progrès ayant abouti à l'amélioration des paramètres de survie sans progression et de survie globale, ces traitements ne parviennent pas encore à entraîner des rémissions complètes ou prolongées.

L'accès à ces innovations à travers le monde et leur coût élevé sont d'autres obstacles à franchir dans le futur, tout comme leurs mécanismes de résistance liés à l'hétérogénéité intratumorale. De nombreux efforts dans l'identification précoce et la gestion optimale des effets secondaires seront également nécessaires afin de faire en sorte que cette nouvelle médecine oncologique de précision devienne une réalité absolue à l'échelle mondiale.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF *et al.* (eds). 2011 SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009. *Vintage 2009 Populations* (Bethesda: National Cancer Institute).
3. Belgian Cancer Registry 2017. (Consulté le 15/04/19). *Cancer Incidence Projections in Belgium, 2015 to 2025.* [Internet]. http://www.kankerregister.org/media/docs/publications/IncidenceProj2015-2025_finaal_171120.pdf.
4. Lee SL. Radioactive iodine therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012; 19:420-8.
5. Jordan VC. Fourteenth Gaddum Memorial Lecture. A current view of tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. *Br J Pharmacol.* 1993;110:507-17.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level metaanalysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386:1341-52.
7. Adams GP, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat Biotechnol.* 2005;23:1147-57.
8. Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:714-27.
9. Vineet Talwar KV, Pradeep B, Shubhra R. An overall review of targeted therapy in solid cancers. *Current Medicine Research and Practice.* 2017(7):99-105.
10. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM *et al.* Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med.* 2001;344:1038-42.
11. Alonso-Gordoa T, García-Bermejo ML, Grande E, Garrido P, Carrato A, Molina-Cerrillo J. Targeting tyrosine kinases in renal cell carcinoma : " New bullets against old guys ". *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):pii: E1901.
12. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Boudabdallah R, Fermé C *et al.* Long-term results of the RCHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4117-26.
13. Welslau M, Diéras V, Sohn JH, Hurvitz SA, Lalla D, Fang L *et al.* Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced ormetastatic breast cancer. *Cancer.* 2014;120:642-51.

14. Samuel N, Hudson TJ. Translating genomics to the clinic: implications of cancer heterogeneity. *Clin Chem.* 2013;9:127-37.
15. Institut national du Cancer. (Consulté le 15/04/19). Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 / État des lieux et enjeux. [Internet]. https://www.e-cancer.fr/content/download/161178/2059222/file/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015_2016.pdf
16. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:652-61.
17. Saluja R, Arciero VS, Cheng S, McDonald E, Wong WWL, Cheung MC *et al.* Examining Trends in Cost and Clinical Benefit of Novel Anticancer Drugs Over Time. *J Oncol Pract.* 2018;14(5):e280-94.
18. Rajan TA, Giaccone G. Tyrosine kinase inhibitors in lung cancer, *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2012;26(3):589e605.
19. Lim SM, Syn NL, Cho BC, Soo RA. Acquired resistance to EGFR targeted therapy in non-small cell lung cancer: Mechanisms and therapeutic strategies. *Cancer Treatment Reviews.* 2018;65:1-10.
20. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med.* 2010;363(4):301-4.
21. Bhullar KS, Lagarón NO, McGowan EM, Parmar I, Jha A, Hubbard BP *et al.* Kinase-targeted cancer therapies: progress, challenges and future directions. *Mol Cancer.* 2018;17(1):48.

Correspondance :

Y. LALAMI
Institut Jules Bordet
Service d'Oncologie médicale
Boulevard de Waterloo, 121
1000 Bruxelles
E-mail : yassine.lalami@bordet.be

Travail reçu le 14 mai 2019 ; accepté dans sa version définitive le 21 mai 2019.