

## Éditorial

## Le futur des thérapeutiques ciblées en oncologie : trouver les cibles, traiter tôt et au long cours

Jean-Yves Blay

► Les thérapeutiques ciblées constituent en 2008 la majorité des nouveaux traitements développés en oncologie. On peut en distinguer plusieurs catégories.

Premièrement, les thérapeutiques ciblées sur des anomalies moléculaires précoces ou initiales, impliquées dans les premières étapes de la transformation néoplasique. C'est le cas de la protéine de fusion BCR-ABL pour les leucémies myéloïdes chroniques (LMC), des mutations de KIT (récepteur du *stem cell factor*) dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)<sup>1</sup>, des altérations de la voie PDGF/PDGFR (*platelet-derived growth factor receptor*) dans les DFSP<sup>2</sup> (*dermatofibrosarcoma protuberans*) et certaines leucémies. Lorsqu'elles sont prescrites en monothérapie, ces thérapeutiques donnent en général un taux de réponse élevé, une survie sans progression prolongée (médiane typiquement supérieure à 20 mois) et une survie globale prolongée (médiane supérieure à 5 ans), mais elles doivent être maintenues au long cours lorsqu'elles sont administrées en situation de maladie avancée ou « détectable » [1-3].

Le deuxième groupe rassemble les thérapeutiques ciblées sur des anomalies moléculaires qui contribuent à la progression tumorale mais ne constituent pas l'étape initiale de la transformation : les thérapeutiques anti-angiogéniques, et les inhibiteurs de HER2 (*human epidermal growth factor receptor-2*) dans le cancer du sein avancé en sont des exemples représentatifs. Ces thérapeutiques donnent des taux de réponse limités en monothérapie, une survie sans progression de durée moyenne (typiquement 6 à 12 mois), une survie globale voisine souvent de 12 à 24 mois [4-7].

L'immunothérapie représente une troisième catégorie. L'immunothérapie passive utilise des anticorps dirigés contre des antigènes exprimés à la surface des cellules tumorales, mais n'intervenant pas nécessairement dans le processus de trans-

formation : citons le rituximab, un anticorps (anticorps chimérique murin humanisé) dirigé contre l'antigène CD20 exprimé à la surface des lymphocytes B, qui améliore la survie des patients atteints de lymphomes B. Les indications de l'immunothérapie active, par administration d'IL-2 ou d'interféron, se sont réduites et tendent à disparaître progressivement, mais de nouvelles modalités d'immunothérapie semblent actives : anticorps anti-CTLA4 bloquant les lymphocytes T régulateurs dans le mélanome malin, agoniste des récepteurs Toll dans les cancers bronchiques. De plus, plusieurs publications démontrent le rôle important de la réponse immunitaire locale dans la progression tumorale des carcinomes du sein et du côlon par exemple [8].

Les modes d'action de ces molécules ne sont pas exclusifs : le rôle de l'ADCC (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*) dans la réponse aux anticorps anti-HER1 ou HER2 est en cours d'évaluation. L'imatinib (Glivec®) (le prototype des molécules inhibant l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL) exerce également des propriétés immuno-modulatrices, agissant sur l'interaction entre cellules dendritiques et lymphocytes *natural killer* (NK), ce qui contribue, au moins dans des modèles expérimentaux, à son activité anti-tumorale [9].

Les thérapeutiques ciblées en oncologie interviennent aussi sur le stroma et/ou sur la cellule tumorale. L'analyse des succès et des échecs des cinq dernières années montre que leur développement doit être fondé sur un mécanisme biologique responsable de la progression tumorale. L'identification de ces anomalies moléculaires permet de plus l'identification de nouvelles entités nosologiques, au sein de tumeurs de même histologie : ainsi, dans les adénocarcinomes du sein, les groupes de cancers luminaux et basaux ont été identifiés (et ces sous-groupes seront vraisemblablement démembrés à leur tour dans le futur), comme l'évoquait E. Charaffe-Jauffret *et al.*, dans un numéro récent de *Médecine/Sciences* [10] ; ces deux groupes de patients seront vraisemblablement traités par des médicaments différents. L'exemple des GIST montre que la topographie de la mutation d'un même gène peut modifier la dose requise de la thérapeutique ciblée en clinique : les tumeurs porteuses de mutations de l'exon 9 de *KIT* doivent désormais recevoir une double dose d'imatinib, permettant ainsi, spécifiquement dans ce sous-groupe, de prolonger la médiane de survie sans progression de 4 à 18 mois [11].

<sup>1</sup> Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont des tumeurs d'individualisation récente, auparavant classées dans les sarcomes du tube digestif. Elles se développent à partir de la paroi de l'estomac dans 60 % des cas, de l'intestin grêle dans 25 % et des autres segments du tractus digestif (œsophage, côlon, rectum) dans les autres cas. Elles expriment généralement CD34 et c-KIT. c-KIT est le siège de mutations activatrices dans cette tumeur, responsables de la transformation tumorale dans la majorité des GIST. L'imatinib est capable d'induire un taux de non-progression de près de 90 % dans cette affection.

<sup>2</sup> Les tumeurs de Darier et Ferrand (*dermatofibrosarcoma protuberans* ou DFSP) sont des tumeurs conjonctives malignes de la peau, à malignité locale mais occasionnellement métastatiques.

L'analyse du stroma est tout aussi essentielle : au sein d'un même groupe histologique, toutes les tumeurs n'expriment pas la même densité de néo-vaisseaux, ni le même type d'infiltrats immunologiques, et toutes ne répondent pas aux anti-angiogéniques. L'impact pronostique des caractéristiques du stroma immunologique est bien établi dans certains lymphomes, dans les cancers du sein, du côlon, et la densité des microvaisseaux est également un facteur pronostique dans la majorité des tumeurs. L'efficacité démontrée et l'obtention d'AMM (autorisation de mise sur le marché) des médicaments anti-vasculaires dans un nombre impressionnant de tumeurs malignes depuis 2002 (adénocarcinomes du côlon, du sein, du poumon, du rein, certains sarcomes, bientôt hépatocarcinomes ?), mais aussi notre compréhension très limitée des mécanismes de résistance aux molécules anti-angiogéniques dans ces modèles, soulignent bien l'importance de l'étude de ce domaine pour les années à venir.

Autre changement important de concept, ces thérapeutiques ciblées devront être appliquées probablement précocement et de façon prolongée, voire toute la vie. Dans le modèle du cancer du sein localisé associé à une amplification du gène *HER2*, et dans les GIST localisés, les thérapeutiques ciblées comme trastuzumab (Herceptin®) et imatinib (Glivec®) administrées en adjuvant ont fait la preuve de leur efficacité en réduisant considérablement (50 % et 70 % respectivement) le risque de rechute, le trastuzumab améliorant de manière significative la survie [12, 13]. Le risque de rechute après ces traitements adjuvants reste cependant mal connu. L'analyse des données préliminaires concernant les patients atteints de GIST et traités par l'imatinib montre que le rythme du nombre de rechutes après la clôture du traitement adjuvant rejoint celui du groupe contrôle, suggérant un effet suspensif plus que curatif. Des traitements adjuvants prolongés sont ainsi en évaluation. En effet, dans une phase avancée de la maladie, les rechutes surviennent inéluctablement à l'arrêt, ou après 1 an ou 3 ans. C'est le cas des patients atteints de GIST recevant de l'imatinib et ce même si la masse résiduelle n'est plus détectable, et des observations similaires sont rapportées dans les LMC. Il faudra donc traiter les patients précocement, et probablement longtemps.

Le futur des traitements en cancérologie passe ainsi par une collaboration étroite entre cliniciens et biologistes et, plus important encore, la formation de praticiens disposant de la double culture et capables de transférer les informations entre les deux corpus de connaissances. ♦

**The future of targeted therapeutics in oncology: targets to find, early and long term treatments**

## RÉFÉRENCES

1. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1084-6.
2. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib : randomised trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 1127-34.
3. McArthur G. Molecularly targeted treatment for dermatofibrosarcoma protuberans. *Semin Oncol* 2004 ; 31(suppl 6) : 30-6.
4. Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year : the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1107-13.
5. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2335-42.
6. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 427-34.
7. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 783-92.
8. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006 ; 313 : 1960-4.
9. Borg C, Terme M, Taieb J, et al. Novel mode of action of c-kit tyrosine kinase inhibitors leading to NK cell-dependent antitumor effects. *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 379-88.
10. Charafe-Jauffret E, Chaffanet M, Bertucci F, et al. Les cancers du sein : vers un modèle cellulaire et moléculaire intégré. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 626-32.
11. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006 ; 42 : 1093-103.
12. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1673-84.
13. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. Two-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer : a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 369 : 29-36.



J.Y. Blay

UJOMM, Hôpital Edouard-Herriot, Oncologie médicale,  
Pavillon E, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon Cedex ;  
Inserm U590, Centre Léon Bérard, rue Laennec, 69008 Lyon ;  
Université Claude Bernard Lyon I ;  
Conticanet Network of Excellence  
[blay@lyon.fnclcc.fr](mailto:blay@lyon.fnclcc.fr)

## TIRÉS À PART

J.Y. Blay