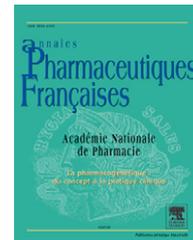




Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

## Apports récents de la pharmacogénomique dans le traitement des cancers colorectaux<sup>☆</sup>

Recent developments of pharmacogenomics in the treatment of colorectal cancers

A. Astier<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> UMRS CNRS 7054, faculté de médecine Paris XII, 8, rue du Général-Sarrail, 94000 Créteil, France

<sup>b</sup> Service de pharmacie-toxicologie, CHU Henri-Mondor, AP-HP, 51, avenue du Maréchal-de-Tassigny, 94010 Créteil, France

Reçu le 5 mars 2010 ; accepté le 16 avril 2010

Disponible sur Internet le 24 mai 2010

### MOTS CLÉS

Pharmacogénomique ;  
Anticancéreux ;  
Cancer colorectal

**Résumé** Le cancer colorectal (CCR), qui est l'une des pathologies tumorales les plus répandues, est aussi l'une de celles qui semble avoir le plus bénéficié des avancées majeures qui se sont produites ces 20 dernières années dans la compréhension des processus de signalisation impliqués dans l'initiation, la croissance et la dissémination, tant locale que métastatique, des tumeurs. L'approche pharmacogénétique, notamment la recherche des polymorphismes génétiques, tente d'identifier des biomarqueurs, tant pronostiques que prédictifs, permettant de sélectionner a priori les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement ou ceux à risque de toxicité majoré. Parmi les très nombreux marqueurs qui ont été étudiés, peu semblent avoir démontré à ce jour leur pertinence en pratique clinique et sont recommandés en pratique. Les phénotypes des activités dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) et uridine diphosphate-glucuronyltransférase 1A1 (UGT1A1), et dans une moindre mesure les génotypes correspondants, apparaissent comme les plus utiles en termes de prédiction de toxicité pour deux molécules majeures : le 5-FU et l'irinotécan. Pour l'oxaliplatine, la recherche des polymorphismes des réparases et des systèmes de détoxification comme le glutathion-S-transférase (GST)  $\pi$  semble intéressante mais sa place exacte dans la démarche thérapeutique reste encore à préciser. C'est dans le domaine des thérapeutiques ciblées que l'approche pharmacogénomique semble avoir le plus d'avenir. La mutation *KRAS* est un exemple remarquable d'un polymorphisme permettant d'identifier a priori les patients pouvant bénéficier ou non d'un traitement à base d'anticorps anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) comme le cétuximab

<sup>☆</sup> Présenté devant l'Académie de pharmacie lors de la séance thématique du 21 octobre 2009.  
Adresses e-mail : prof.astier@gmail.com, l.vadot@elsevier.com, a.jeanson@elsevier.com.

**KEYWORDS**

Pharmacogenomics;  
Anticancer drugs;  
Colorectal cancer

ou le panitumumab. Il semble évident que l'identification préclinique de biomarqueurs prédictifs de sensibilité d'une cible pharmacologique, impliquant la sélection des patients inclus et l'évaluation rationnelle des réponses, deviendra une pierre angulaire de la définition de tout nouveau protocole d'essai clinique utilisant ces thérapeutiques ciblées. Il sera également important de considérer, en plus des polymorphismes de la cible, ceux pouvant modifier la distribution et le métabolisme de ces molécules. Dans ce domaine, le phénotypage des activités enzymatiques devrait certainement retrouver une place majeure à côté du génotypage.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Summary** Colorectal cancer (CCR), which is one of the most common causes of cancer, has benefited from the major advances in the understanding of the intracellular signaling pathways implicated in the initiation, growing and local and metastasis dissemination of tumor, which have occurred during the 20 past years. The pharmacogenomics approach, especially the determination of the genetic polymorphisms, tries to find prognosis and predictive biomarkers permitting to identify patients who could benefit from a particular treatment or those exhibiting higher risks of toxicity. Among the numerous biomarkers, which have been studied, few are currently in use in clinical practice. The phenotyping of DPD and UGT1A1 activities, and to a lesser extent, its genotyping, appears as the most useful tool in terms of prediction of toxicities induced by two major drugs: 5-FU and irinotecan. For oxaliplatin, the determination of the polymorphisms of reparases and detoxification systems such as GST $\pi$  seems interesting, but its exact place should be more defined. It is in the field of targeted therapies that the pharmacogenomics approach seems to be the more relevant. KRAS mutation is a dramatic example of single nucleotide polymorphism, which is able to identify a priori patients that could receive or not an anti-EGFR monoclonal antibody such as cetuximab or panitumumab. It is obvious that pre-clinical identification of molecular biomarkers predictive of the sensitivity of the drug targets, which subsequently implicate the selection of patients and the rational evaluation of responses, will be the cornerstone of any clinical trials concerning targeted therapies. Besides the determination of drug target polymorphisms, it is also important to consider those related to the distribution and metabolism. In this area, the determination of enzymatic activities should recover its place besides the genomic profiling.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est le troisième en incidence en France et dans la plupart des pays développés. Malgré d'importants progrès en termes de diagnostic et de traitement, celui-ci reste une des premières causes de décès par pathologie tumorale avec peu de différence d'incidence entre hommes et femmes. En 2000, en France, il représentait 36 257 nouveaux cas [1]. C'est un cancer de la personne vieillissante et l'augmentation constante de l'espérance de vie dans nos contrées explique, du moins partiellement, l'augmentation de son incidence. Ainsi, en 1999 en France, il représentait 11,2% de l'ensemble des mises en affections de longue durée pour cancer chez l'homme, soit la deuxième position (14,4% pour les localisations pulmonaires et plèvre). Pour les États-Unis, on estimait qu'en 2008, 148 810 nouveaux cas seraient diagnostiqués et que 49 960 personnes décèderaient de cette pathologie, avec près de 20% ayant une maladie métastatique au moment du diagnostic (métastases synchrones) [2]. Le CCR représente 67% de l'ensemble des cancers digestifs avec deux tiers de localisations coliques (dont 60% proximales : cæcum, côlon droit et transverse et 40% distales : côlon gauche et sigmoïde) et un tiers de localisations rectales. Si l'incidence du CCR augmente, la mortalité associée est en revanche

en constante diminution [1]. Outre un diagnostic plus précoce, les progrès constants dans la biologie des tumeurs ont conduit à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires sous-jacents au processus cancéreux, au phénomène métastatique et aux résistances spontanées ou acquises à la chimiothérapie. La chirurgie est l'acte initial qui peut être curateur dans les formes peu avancées (stade I et II). Elle doit toujours être complétée en situation adjuvante des tumeurs stade III N1 ou N2 par la chimiothérapie, réduisant ainsi la récurrence métastatique et la mortalité d'environ un tiers [3,4].

Le développement d'un CCR est caractérisé par une combinaison complexe entre événements génétiques (mutations) et épigénétiques, avec une instabilité marquée du génome tumoral, responsable de mutations fréquentes affectant de nombreux gènes et conduisant ainsi à une hétérogénéité tumorale initiale et évolutive au cours de l'histoire naturelle de la maladie, expliquant les variabilités de réponses aux traitements.

Si la monothérapie par 5-fluorouracile (5-FU) associé à l'acide folinique (FOL ; protocole FUFOL ou LV5FU2 en cas de perfusion continue) a été un progrès considérable et reste la pierre angulaire de tous les chimiothérapies du CCR métastatique, l'introduction des bithérapies associant l'oxaliplatine (OXA, protocole type FOLFOX) et l'irinotécan

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2478367>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2478367>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)