THÉRAPEUTIQUE

Thérapie 2012 Novembre-Décembre; 67 (6): 491–503
DOI: 10.2515/therapie/2012068

© 2012 Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

Perspectives des thérapies ciblées dans le cancer du sein métastatique

Laure Belmondo[1], *Marc Montana*[2], *Christophe Curti*[2,3], *Maxime Crozet*[2], *Pascal Rathelot*[2,3], *Christine Penot-Ragon*[1] *et Patrice Vanelle*[2,3]

1 Service de la Pharmacie à Usage Intérieur, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille, France
2 Aix-Marseille Université, CNRS, Institut de Chimie Radicalaire ICR, UMR 7273, Laboratoire de Pharmaco-Chimie Radicalaire, Marseille, France
3 Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Service Central de la Qualité et de l'Information Pharmaceutiques, Marseille, France

Texte reçu le 6 décembre 2011 ; accepté le 31 juillet 2012

Mots clés :
thérapie ciblée ; cancer du sein métastatique ; HER-2 ; anti-angiogénèse ; étude clinique

Résumé – L'élargissement des connaissances concernant les mécanismes et les altérations moléculaires conduisant à la cancérogénèse a permis l'élaboration de nombreuses thérapies ciblées. Plusieurs classes thérapeutiques ont ainsi vu le jour et sont actuellement à l'essai. On y trouve notamment des inhibiteurs de dimérisation du récepteur HER-2. Cependant, la plupart de ces thérapies ne font preuve que d'une faible activité en monothérapie. Aussi, des essais sont en cours, testant leur efficacité en association avec d'autres molécules de l'arsenal thérapeutique disponible en oncologie. Malgré tout, le cancer du sein reste une pathologie souvent mortelle à terme. Dans cette revue, vont être présentées les études les plus prometteuses concernant ces nouvelles thérapies ciblées, ainsi que leur association éventuelle à d'autres molécules cytotoxiques.

Keywords:
targeted therapy; metatstatic breast cancer; HER-2, anti-agiogenesis; clinical trial

Abstract – Targeted Based Therapies in Metastatic Breast Cancer: Future Evolution. Research on molecular alteration process mechanisms leading to cancerogenesis permitted the elaboration of many targeted therapies. Some therapeutic classes appeared recently and are currently being tested, including HER-2 dimerization inhibitors. However, most of these therapies are mostly ineffective with monotherapy. Clinical trials are ongoing, testing their efficiency in association with other molecules of the therapeutic arsenal which is available in oncology. Nevertheless, breast cancer remains a pathology life-threatening, most of the time. Within this review will be introduced the most efficient of these targeted therapies, including their eventual association with other cytotoxic molecules.

Abréviations : voir en fin d'article.

1. Introduction

Actuellement, le cancer du sein reste un défi thérapeutique majeur : on estime à 53 000 le nombre de nouveaux cas en 2011 en France.[1] Le cancer du sein représente 34 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers féminins et reste le premier cancer chez les femmes. Il est, tous sexes confondus et derrière le cancer de la prostate, le deuxième type de cancer le plus fréquemment retrouvé. Il est la première cause de décès par cancer chez les femmes, avec encore 11 300 décès en 2010 en France, 11 500 en 2011.[1,2] L'incidence du cancer du sein est en augmentation constante et ce de manière importante : le taux d'incidence standardisé à la population mondiale est passé de 56,8 à 101,5 cas pour 100 000 entre 1980 et 2005.[3] Le cancer du sein est pourtant un cancer de bon pronostic et la survie à 5 ans est estimée à plus de 80 %. Tous stades confondus, les taux de survie relative du cancer du sein à 1, 3 et 5 ans sont respectivement de 97 %, 90 % et 85 %.[4]

La recherche dans le domaine du cancer du sein se concentre actuellement sur la découverte de nouvelles cibles cellulaires ou tissulaires. Cela aboutit à la synthèse de thérapeutiques plus « sophistiquées » que les chimiothérapies cytotoxiques conventionnelles : ce sont les thérapies ciblées. Celles-ci présentent l'avantage d'une plus grande sélectivité, et entraînent donc globalement moins d'effets secondaires. Souvent combinées aux chimiothérapies classiques, elles améliorent la réponse au traitement, sans pour autant entraîner une majoration importante des effets indésirables.

Article publié par EDP Sciences

2. Thérapeutiques anti-HER-2

Dans le cancer du sein, *human epidermal growth factor receptor-2* (HER-2) est un récepteur souvent surexprimé car retrouvé chez environ 15 % des patientes et associé à une forme clinique agressive et à un pronostic sombre.[5,6] Il importe donc de disposer de méthodes de détermination de HER-2, qui guideront le clinicien dans la mise en place ou non d'un traitement anti-HER-2. À ce jour, il existe trois techniques de détermination : l'immunohistochimie (IHC), qui est la technique de référence, la *fluorescence in situ hybridization* (FISH) et la *chromogenic in situ hybridization* (CISH).

La positivité d'HER-2 est un facteur de mauvais pronostic possiblement contrebalancé par une thérapeutique anti-HER-2 : le pronostic de ces patientes a, de fait, été révolutionné depuis l'avènement de cette classe thérapeutique. En pratique, un traitement anti-HER-2 est recommandé pour les tumeurs HER-2 positives qui sont soit IHC3+ et/ou FISH+/CISH+, soit IHC2+ et FISH+/CISH+ ce qui ne concernerait qu'environ 15 à 20 % des tumeurs mammaires.[7-9]

Le premier représentant des anti-HER-2 est le trastuzumab (Herceptin®), un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre HER-2. Depuis, de nombreuses molécules ont été développées dans le but d'optimiser le blocage de HER-2.

2.1. Trastuzumab

Le trastuzumab est le plus ancien traitement anti-HER-2 et peut être considéré comme le chef de file de cette classe thérapeutique. Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2000, dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression tumorale de HER-2.

Le trastuzumab se lie avec une grande affinité à HER-2 et inhibe l'activation des voies de signalisation HER-2 indépendamment d'un ligand (figure 1). De plus, le trastuzumab est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC). Cela aboutit à l'inhibition de la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER-2.[10]

Différentes études ont montré que le trastuzumab utilisé en monothérapie permettait d'obtenir un taux de réponse compris entre 11,6 % et 26 %.[11-14] Les principaux effets indésirables de cette molécule sont une toxicité cardiaque non dose-dépendante et probablement réversible, des troubles respiratoires ainsi que des douleurs musculaires et articulaires. Cette cardiotoxicité est en particulier retrouvée quand la molécule est utilisée en association avec une chimiothérapie à base d'anthracyclines.[15,16]

L'utilisation du trastuzumab a permis de mettre en évidence un risque de résistance à ce traitement. Différents mécanismes ont ainsi été impliqués dans ce phénomène. On retrouve notamment l'existence d'une forme tronquée du récepteur HER-2 (p95HER-2) à laquelle le trastuzumab ne peut se lier. La formation d'hétérodimères de IGFR1/HER-2 par exemple peut également se produire suite à une interaction possible avec d'autres récepteurs à tyrosine kinase.

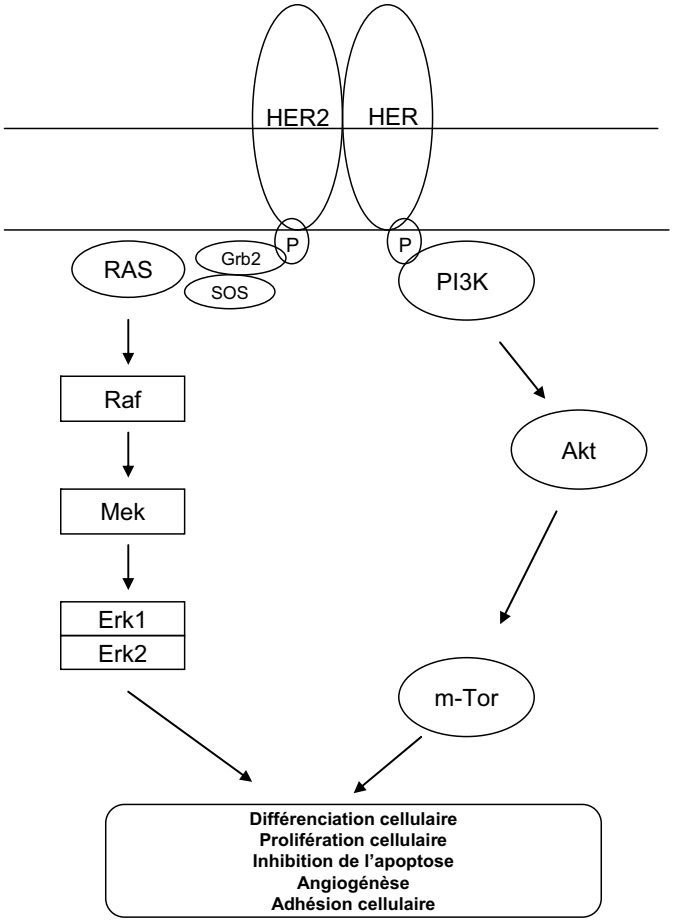

Fig. 1. Voies de signalisation issues de l'activation des récepteurs ErbB (HER).
Akt : protéine kinase B ; **Erk1** : *extracellular signal regulated kinase 1* ; **Erk2** : *extracellular signal regulated kinase 2* ; **Grb2** : *growth factor receptor-bound protein 2* ; **HER** : *human epidermal growth factor* ; **HER-2** : *human epidermal growth factor receptor-2* ; **Mek** : *mitogen-activated extracellular signal regulated kinase* ; **m-Tor** : *mammalian target of rapamycin inhibitors* ; **P** : phosphorylation ; **PI3K** : phosphoinositide 3-kinase ; **Raf** : *rapidly accelerated fibrosarcoma* ; **SOS** : *son of sevenless*.

Enfin, une perte de l'anti-oncogène PTEN ou de p27, ou une activation constitutive d'AKT peuvent provoquer des altérations de la signalisation sur les voies PI3K/AKT/P27.[17]

2.2. Lapatinib

Le lapatinib, une 4-anilino-quinazoline, est un inhibiteur réversible des domaines intracellulaires de la tyrosine kinase (TK) des récepteurs EGFR (ErbB1) et HER-2 (ErbB2).[18,19] Cette molécule, administrable par voie orale, agit au niveau intracellulaire de ces récepteurs transmembranaires, en empêchant leur phosphorylation et leur activation. La cascade de signalisation est ainsi bloquée, aboutissant à l'inhibition de la prolifération et de la survie cellulaire.

© Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/2578999

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/2578999

Daneshyari.com