Quelle vision des biomarqueurs en 2017 ? Promesses et défis de la médecine personnalisée en oncologie

Ronan Flippot¹, Christophe Massard², Edouard Auclin³, David Azria⁴, Héroïse Bourien⁵, Philippe Rochigneau⁶, Antoine Schernberg⁷, Loïc Verlingue², Lara Zafrani⁸, Stéphane Vignot⁹

Reçu le 16 juin 2017

Accepté le 18 juillet 2017

Disponible sur internet le :

1. Gustave-Roussy, département de médecine oncologique, 94800 Villejuif, France
2. Gustave-Roussy, département d'innovation thérapeutique et essais précoces, 94800 Villejuif, France
3. Hôpital européen Georges-Pompidou, département d'oncologie médicale, 75015 Paris, France
4. Institut régional du cancer de Montpellier, 34298 Montpellier, France
5. Centre Eugène-Marquis, 35000 Rennes, France
6. Institut Paoli-Calmettes, département d'oncologie médicale, 13009 Marseille, France
7. Gustave-Roussy, département de radiothérapie, 94800 Villejuif, France
8. Hôpital Saint-Louis, département de réanimation médicale, 75010 Paris, France
9. Institut Jean-Godinot, département d'oncologie médicale, 51100 Reims, France

Correspondance :

Stéphane Vignot, Institut Jean-Godinot, 1, rue du Général-Koenig, 51100 Reims, France.

stephane.vignot@reims.unicancer.fr

Mots clés

Médecine personnalisée
Biomarqueur
Thérapies moléculaires
ciblées

■ Résumé

L'utilisation de biomarqueurs en oncologie permet de sélectionner des populations pouvant bénéficier de traitements anticancéreux plus efficaces et moins toxiques, et suscitent ainsi l'espoir d'une médecine de précision. L'essor de la biologie moléculaire a provoqué un bouleversement du développement des thérapies moléculaires ciblées, permettant d'observer des signaux d'efficacité dès les essais de phase 1 et d'accélérer ainsi l'obtention d'autorisations de mise sur le marché. À ce jour, plusieurs essais académiques, dont SHIVA, SAFIR-01 et MOSCATO-01, ont évalué l'intérêt de fonder le traitement oncologique sur les seules anomalies moléculaires de la tumeur, avec l'ambition de supplanter les classifications anatomopathologiques et cliniques historiques. L'administration de traitements ciblés a également permis une amélioration du pronostic de nombreux cancers, et leur recours est de plus en plus envisagé en situation palliative avancée. Franchir ces frontières permettra de tendre vers une médecine de précision en oncologie, dont l'intégration en pratique clinique est désormais une attente forte des praticiens et des patients.

Keywords

Personalized medicine
Biomarker
Molecular targeted
therapies

■ Summary

The breakthrough of personalized medicine, new hopes and new challenges

The development of personalized medicine in oncology is based on biomarkers that help select populations for more efficient and less toxic therapies. The onset of molecular biology led to new paradigms in drug development, with efficacy data reported in early clinical trials and accelerated approvals. Multiple clinical trials, including SHIVA, SAFIR-01 and MOSCATO-01, have been developed to evaluate the interest of treatment decision-making based on tumor molecular profiling, with the ambition to replace historical clinical and pathological classifications. Targeted molecular therapies have also drastically enhanced the prognosis of patients in several cancer subtypes, with increased use in the context of advanced palliative care. Breaking through those boundaries might lead to a true precision medicine in oncology, which implementation in clinical routine is now expected by patients and physicians.

Introduction

L'avancée des techniques de biologie moléculaire a révolutionné l'oncologie moderne. Il est désormais possible d'obtenir un profil moléculaire complet des tumeurs en quelques semaines, comprenant le séquençage de l'exome, du transcriptome ou du génome entier, la variation du nombre de copies de chromosomes, l'expression protéique. L'avènement de ces techniques, a permis de mieux caractériser la biologie des tumeurs, leur sensibilité aux traitements anticancéreux et de chercher à comprendre les mécanismes de résistance à ces traitements. La diffusion de ces techniques, développées dans le cadre de programmes de recherche, s'annonce croissante dans la pratique clinique quotidienne. Ces avancées ont accompagné l'essor des thérapies moléculaires ciblées agissant sur les altérations clés de l'oncogenèse et l'identification en parallèle de biomarqueurs prédictifs d'efficacité de ces traitements. Le développement des biomarqueurs est sous-tendu par l'espoir d'une médecine réellement personnalisée. Leur objectif est ainsi d'optimiser simultanément plusieurs paramètres : l'efficacité thérapeutique, permettant d'optimiser la survie de malades porteurs d'altérations ciblées ; la prévention de toxicités évitables ; l'efficacité économique en réservant les prescriptions onéreuses aux situations pertinentes.

La session « médecine personnalisée : actualité et défis » organisée par les associations d'internes en oncologie et en radiothérapie durant le congrès 2016 de la Société française du cancer a été l'occasion d'initier des réflexions sur la place des biomarqueurs dans nos stratégies actuelles. Cet article propose une synthèse des discussions en retenant plusieurs axes complémentaires. Un rappel sur les enjeux des biomarqueurs en allant au-delà de la question des facteurs prédictifs de réponse est proposé à l'aide d'exemples issus de la radiothérapie. Les modalités d'identification de biomarqueurs pertinents au cours du développement de nouveaux agents seront ensuite discutées avant de se focaliser sur les enjeux des essais évaluant

la décision basée sur le seul profil moléculaire de la tumeur. Enfin, l'impact de l'identification des biomarqueurs sur le pronostic, réel ou perçu, des patients sera illustré par des éléments relatifs aux situations d'urgences ou aux situations avancées. Dans ces discussions, il convient de garder à l'esprit qu'un biomarqueur doit être considéré comme un élément potentiellement variable du fait de l'hétérogénéité tumorale, tant spatiale (différence entre tumeur primitive et métastases, différences au sein même des lésions) que temporelle (variabilité dans le temps, pression de sélection des traitements). Cette question, qui a pu être détaillée précédemment [1], ne sera pas spécifiquement analysée dans le présent article mais reste une notion en filigrane pour l'ensemble des données présentées ici.

L'enjeu des biomarqueurs en pratique clinique : l'exemple de la radiothérapie

La radiothérapie est un domaine dans lequel de nombreux marqueurs ont été développés en vue d'une mise en pratique clinique, afin de prédire l'efficacité de la radiothérapie et des traitements associés, mais aussi d'évaluer le risque de toxicité des traitements.

Prédire l'efficacité de la radiothérapie

La réponse à la radiothérapie dépend de la dose totale délivrée, du fractionnement, ainsi que de la tumeur ciblée, en prenant en compte son temps de doublement, l'hypoxie, sa radiosensibilité intrinsèque. Les objectifs de ces biomarqueurs sont donc d'aider dans le choix du traitement, de la dose et du fractionnement en fonction de la tumeur et de ses différentes composantes, et de choisir un traitement concomitant adapté.

De nombreux tests non invasifs prédictifs de réponse à la radiothérapie sont en cours d'évaluation, qu'ils soient biologiques ou radiologiques. Les tests biologiques non invasifs incluent des tests d'apoptose, des signatures basées sur les marqueurs de dommages à l'ADN ou encore sur les marqueurs d'apoptose. Les

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5697262>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5697262>

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