Mode d’action des traitements cancéreux

(cours du 19/12)

La plupart des thérapies ciblées permet de bloquer des récepteurs membranaires tandis que les chimios ont comme principale cible l’ADN des cellules tumorales. Dorénavant on recherche plutôt à associer ces deux modalités du fait de l’interconnexion des récepteurs et des modifications de l’ADN tumoral dans le temps.

**Rappel sur les chimiothérapies classiques**:

Grace à ces chimios on va chercher à bloquer les cellules en cours de prolifération en ciblant aussi bien :

* l’adn lui même, (métaux lourds qui dérivent de la platine, se fixant aux guanines / les anti métabolites qui s’intègrent a la place des nucléotides)
* ou encore la synthèse de l‘adn ,
* mais aussi les enzymes de synthèse de l’adn, (anti topoisomérase qui bloque la réparation de l’adn)
* ou alors les microfilaments du fuseau mitotique (Taxane).

Le but est d’induire l’apoptose de ces cellules, on peut donc associer plusieurs médicaments. Les cellules souches possèdent une grande sensibilité à ces types de traitement entrainant une réponse clinique majeure, tandis que les cellules de tumeurs solides bien différenciées ne subissent que peu d‘effets.

La réponse au traitement est ainsi modulée par le pourcentage de cellules en état de prolifération et par l’hétérogénéité de la tumeur.

Toxicité de la chimio :

La chimio est non spécifique d’action : elle bloque la mitose des cellules tumorales mais aussi des cellules des tissus à renouvellement rapide (au niveau hématologique avec les dépression immunitaire / au niveau des phanères / et au niveau des muqueuses : mucite qui correspond à l’irritation de la muqueuse buccale et à des diarrhées)

De plus ces chimios ont une toxicité plus spécifique sur certains types de cellules ce qui peut être plus grave. (métaux lourds qui précipitent dans les cellules rénales entrainant une insuffisance rénale)

Prescription de la chimio :

Discussion d’un protocole :

* standards établis selon des recommandations internationnales
* données établies par rapport à son cas
* discussion pluridisciplinaire
* particularité du malade en fonction de ses antécédents
* avis du malade primordial

**Thérapies ciblées biologiques**:

On recherche à cibler de manière spécifique les caractéristiques des cellules cancéreuses de manière à avoir plus d’efficacité et moins d’effets secondaires. On veut se rapprocher des traitements des maladies chroniques. De plus certaines de ces thérapies fonctionnent la ou les chimios ont echoué.

A partir d’un certain volume la tumeur subit une hypoxie, une nécrose, il va donc être nécessaire de synthétiser de nouveaux vaisseaux rapidement de manière à profiter des nutriments. Les cellules tumorales sécrètent le VEGF (facteur de croissance de l’endothélium vasculaire) qui va se fixer sur son récepteur sur les cellules endothéliales de manière à ce qu’il y ait un bourgeon de vaisseaux vers la tumeur, permettant l’alimentation en hémoglobine et nutriments.

Cependant ces vaisseaux ne sont pas très bien construits : en effet ils sont très perméables et permettent la dissémination à distance et les métastases.

Les récepteurs des facteurs de croissances tumoraux sont aussi bien sur les cellules endothéliales que sur les cellules tumorales (KIT, GFR, PDGFR récepteurs de prolifération), permettant ainsi la croissance de la tumeur.

On va agir aussi bien par :

* un Ac monoclonal qui bloque la partie extracellulaire du récepteur (voie IV)
* une molécule qui se fixe dans le creux de la poche ATP de la tyrosine kinase et donc qui bloque la partie intracellulaire (voie orale)
* ou on cible des voies telles que MAPK kinase (bloquée par l’inhibiteur de MEK) ou PI3K/AKT/mtor (bloquée par les inhibiteurs dérivés de rapamycine)

Les anti angiogéniques :

Ils bloquent les VEGFR 1, 2, 3 :

* Ac monoclonal bevacizumab (IV)
* Blocage des tyrosines kinases : sorafenib, sunitinib, axitinib qui ciblent aussi les récepteurs des cellules endothéliales et tumorales de PDGF et KIT

Cela entraine en plus du blocage de la néoangiogénèse, la destruction des vaisseaux sanguins et lymphatiques tumoraux. On a un potentiel aussi pour bloquer les cellules tumorales elles mêmes. On a observé une action importante de ces anti angiogéniques dans le carcinome hépatocellulaire avancé.

1. Image de la vascularisation d’un foie droit contenant de nombreux nodules.

A l’état normal on voit une riche vascularisation du foie puis après l’action d’anti angiogénique la zone est plus sombre : on remarque une dé vascularisation et une diminution de la taille des nodules, du fait du blocage de VEGFR qui peut normalement agir sur d’autres récepteurs. Le bras de référence était jusqu’alors un placebo mais auj le traitement anti angiogénique est utilisé en traitement de référence.

On peut observer quelques effets secondaires tels que : hypertension artérielle (montre la limite de sélectivité de ce traitement), asthénie, diarrhée, et syndrome main pied avec des irritations.

On n’a pas les effets secondaires similaires à ceux des chimios, ce genre de traitement est donc plus intéressant à long terme car on peut gérer les toxicités. On va chercher à donner ces traitements à un stade plus précoce.

Avec le traitement on obtient à partir d’une tumeur solide, une tumeur liquide ce qui rend caduc le concept de caractériser la réponse de la tumeur au traitement par sa taille. Ce qui est solide peut aussi se nécroser il n’y a donc peut ou pas de changements de la taille tumorale. Il faut donc se baser sur la variation de densité et sur des concepts moléculaires. En biologie on étudie LDH (marqueur de renouvellement cellulaire) qui augmente avec la lyse cellulaire.

Cependant il y a une possible résistance acquise du traitement anti angiogénique, d’autant plus fréquente que les tumeurs sont volumineuses et hétérogènes.

1. Ces traitements ont aussi eu du succès dans le cancer du rein (photo d’une tumeur rénale avec un thrombus néoplasique) et du poumon. Le traitement de référence était alors l’interferon alpha mais les anti angiogéniques permettent une survie sans progression bien supérieure aujourd’hui. Les anti angiogéniques sont alors utilisés en première ligne pour les cancers métastatiques ou non opérables.
2. Les tumeurs endocrines (rare, dans le tractus digestif) ne sont elles non plus pas sensibles à la chimio classique et étant très vascularisées on a voulu tester l’efficacité du sunitinib.

Dès la première étude chez l’homme (placebo versus sunitinib) on a pu observer l’efficacité du sunitinib qui a un puissant effet anti tumoral. On observe très peu de changement en taille mais une différence en terme de survie et d’efficacité. On double le délai ou la maladie va progresser. Le sunitinib devient alors le traitement de première ligne.

Dans certains cas, ou la chimio marche, on associe les anti angiogéniques avec la chimiothérapie pour augmenter l’efficacité :

* Cancer du colon (chimio+placebo versus chimio+bevacizumab) on augmente de 1an et demi voir 2 ans la survie des patients en augmentant l’action de la chimio classique.
* Cancer du sein (chimio+bevacizumab) permet de différer le moment ou la tumeur devient résistante à la chimio. On double la survie médiane sans progression.
* Cancer du poumon qui est peu chimiosensible. Le diagnostic est souvent tardif et donc peu opérable. On améliore un petit peu la survie des patients mais les nécroses pulmonaires occasionnent des saignements chroniques. Possibilité de risque majoré. Traitement vraiment puissant en terme de nécrose.

On va réduire le plus possible la masse tumorale et maintenir la non progression avec les thérapies ciblées.

Inhibition de mtor :

Les dérivés de rapamycine : everolimus et temsirolimus permettent de cibler la signalisation en aval plus près du noyau dans les cellules tumorales et dans les vaisseaux tumoraux.

Les voies de signalisation subissent beaucoup de mutations dans les cancers.

C’est un traitement plutôt bien toléré avec quelques effets cutanés (rash de plaque rouge) et des effets sur la muqueuse (mucite). On peut utilisé ces traitements de façon hebdomadaire ou en continu.

1. Validée pour une forme avancée du cancer du rein : on observe une réduction de la taille et a le plus d’effet sur les cellules endothéliales mais aussi sur les cellules tumorales. Le temsirolimus est utilisé en première ligne contre l’interferon alpha et l’everolimus en deuxième ligne. Ca augmente la survie sans progression, avec aussi une réduction de la taille des maladies. On ne connaît pas précisément leur action mais on remarque une action plus sur les cellules endothéliales que sur les cellules tumorales elles mêmes.
2. Pas encore de résultats dans les cancers du foie primitif. Des essais sur les souris nude sont en train d’être effectués et au cas par cas il y a aussi une efficacité.
3. Dans les tumeurs endocrines le traitement double la survie sans progression. On l’utilise dorénavant en traitement (sunitinib) de première ligne (traitement de ref :placebo)

On observe surtout des problèmes cutanés et des irritations de la bouche.

On cherche à étudier un ensemble de stratégies mais il existe de nombreuses interactions lorsqu’on essaye des traitements anti VEGF et anti mtor conduisant à une importante toxicité. Il est préférable d’effectuer un processus séquentiel.

Inhibition de EGFR : importance du profil génétique tumoral :

Centuximab, pertunumab / genfitinib, erlonitib

Il existe 4 types de récepteurs : ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4 qui sont des récepteurs de la prolifération tumorale.

Lorsque le cancer exprime ErbB2 (HER2) il est très agressif. Avant d’administrer le traitement il faut donc regarder si le récepteur est présent en immunohistochimie et FISH. Il est présent dans 20 à 30 % des cancers du sein. On ne donne pas les traitements anti HER2 à des patients qui n’ont pas la surexpression de HER2.

Après une chirurgie on donne un adjuvant de chimio avec de l’herceptin en prévention pour diminuer le risque de récidive. Une réponse au traitement ne sera possible que s’il existe une forte positivité de HER2. Il faut d’abord faire une analyse sur la tumeur dans les cas de cancer métastatiques et en prévention de récidive.

La réponse au traitement est plus compliquée dès lors que qu’on est en présence de HER1, car la seule présence de ce récepteur ne permet pas la réponse au traitement.

1. Dans les cancers ORL  qui exprime HER1, la chimio platine était la chimio de référence, aujourd’hui on associe les traitements puis on maintient la survie avec la thérapie ciblée seule. On diffère le moment ou les patients vont récidiver.
2. Cancer colorectal : le fait d’avoir un récepteur en place ne suffit pas la présence d’autres éléments biologiques est nécessaire pour déterminer si le patient est sensible ou résistants. L’inhibiteur EGFR n’a d’intérêt que quand la protéine RAS n’est pas mutée, il ne faut pas que cette voie soit activée en permanence car cela bloque le traitement à la membrane. Il ne faut pas qu’il y ait de courcircuit en aval qui permet à la cellule tumorale de survivre.

La meilleure individualisation des traitements est nécessaire. Importance de l’anathomo pathologie pour caractériser les tumeurs et pour mieux sélectionner les traitements au cas par cas, initialement ou dans le temps. On a un meilleur accès aux tissus qu’auparavant et on observe une automatisation de l’immunohistochimie pour définir un meilleur profil tumoral. On cherche à démembrer les maladies pour former des sous groupes biologiques et voir de quelles voies dépend quel cancer. On remarque malgré tout qu’il y a des grosses voies nécessaires à la survie de la cellule.

Les thérapies ciblées sont très utiles dans les cancres non chimio sensibles et elles peuvent aussi améliorer les chimiothérapies. Cependant dans certains cas il sera nécessaire de fournir un profil génétique. Il existe malgré tout un problème de coût d’ou la nécessité de bien considérer le cas par cas.