

Les mécanismes d'action des traitements antitumoraux

Julien Hadoux

Service d'oncologie endocrinienne, Gustave Roussy

7 octobre 2022



JOURNÉE PATIENTS-ARCS 2022 GTE – ENDOCAN

Vendredi 07 octobre 2022

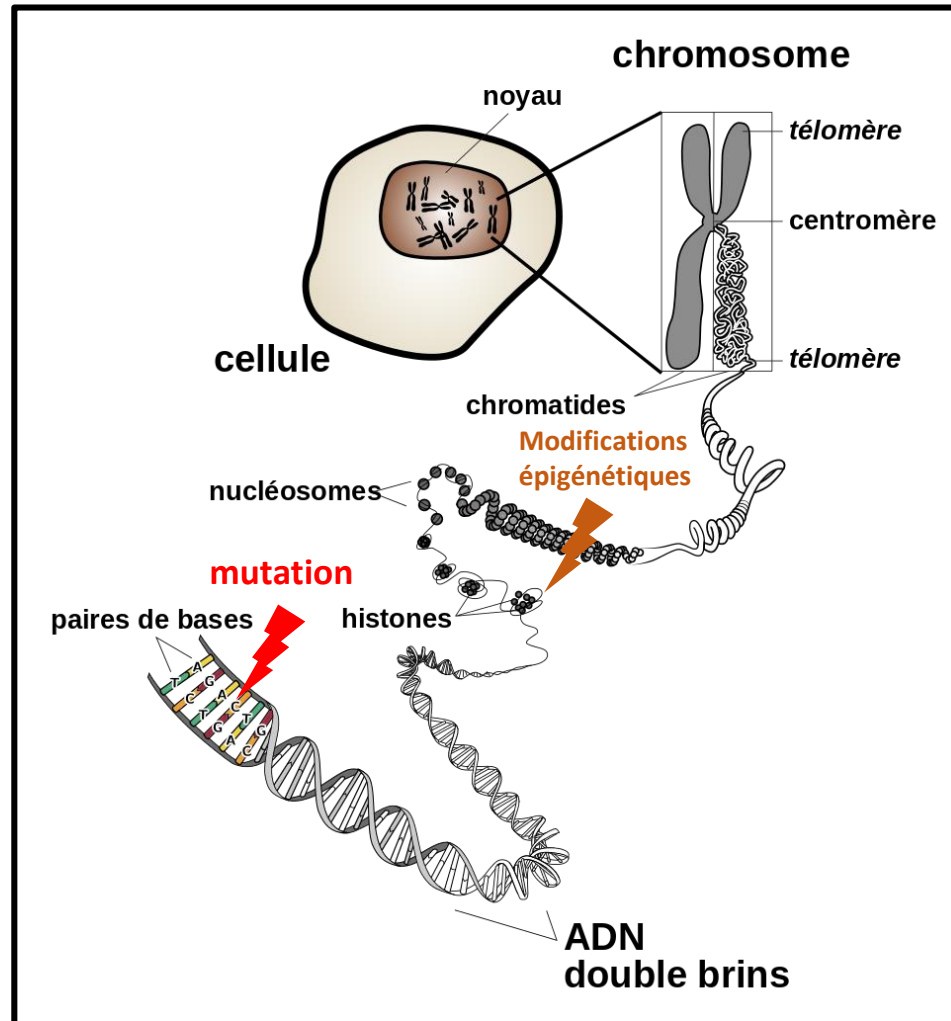
Les mécanismes d'action des traitements antitumoraux

- Les mécanismes de développement du cancer
- L'action des traitements sur ces mécanismes
- Comment guider le choix des traitements?

cancer

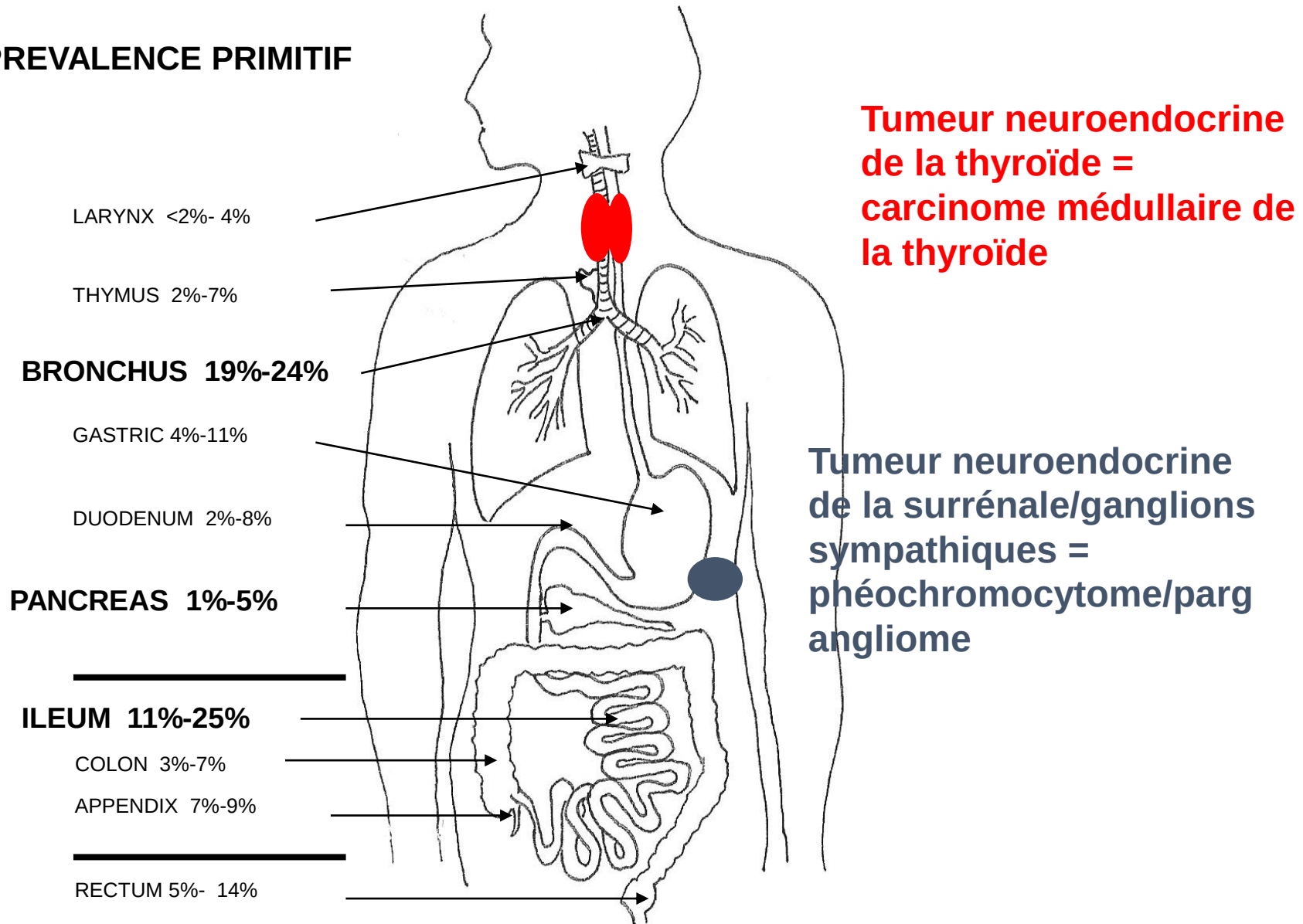
Maladie provoquée par la **transformation** de cellules qui deviennent anormales et **prolifèrent de façon excessive**. Ces cellules **dérégées** finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont tendance à **envahir les tissus voisins et à se détacher** de la tumeur. Elles **migrent** alors par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques pour aller former une autre tumeur (métastase).

La cellule, le chromosome, l'ADN, la chromatine



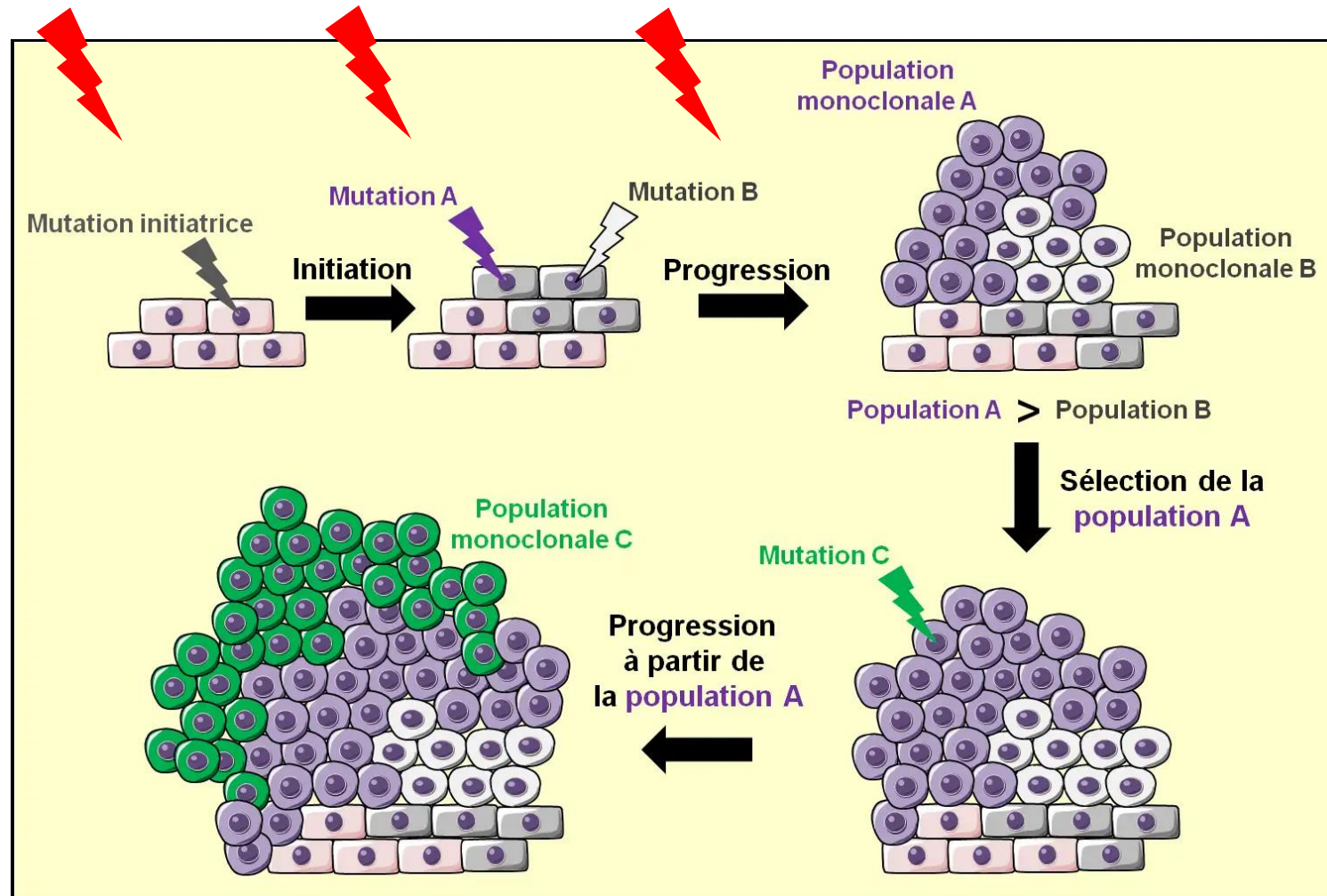
Les cellules neuroendocrines sont présentes partout dans l'organisme

PREVALENCE PRIMITIF



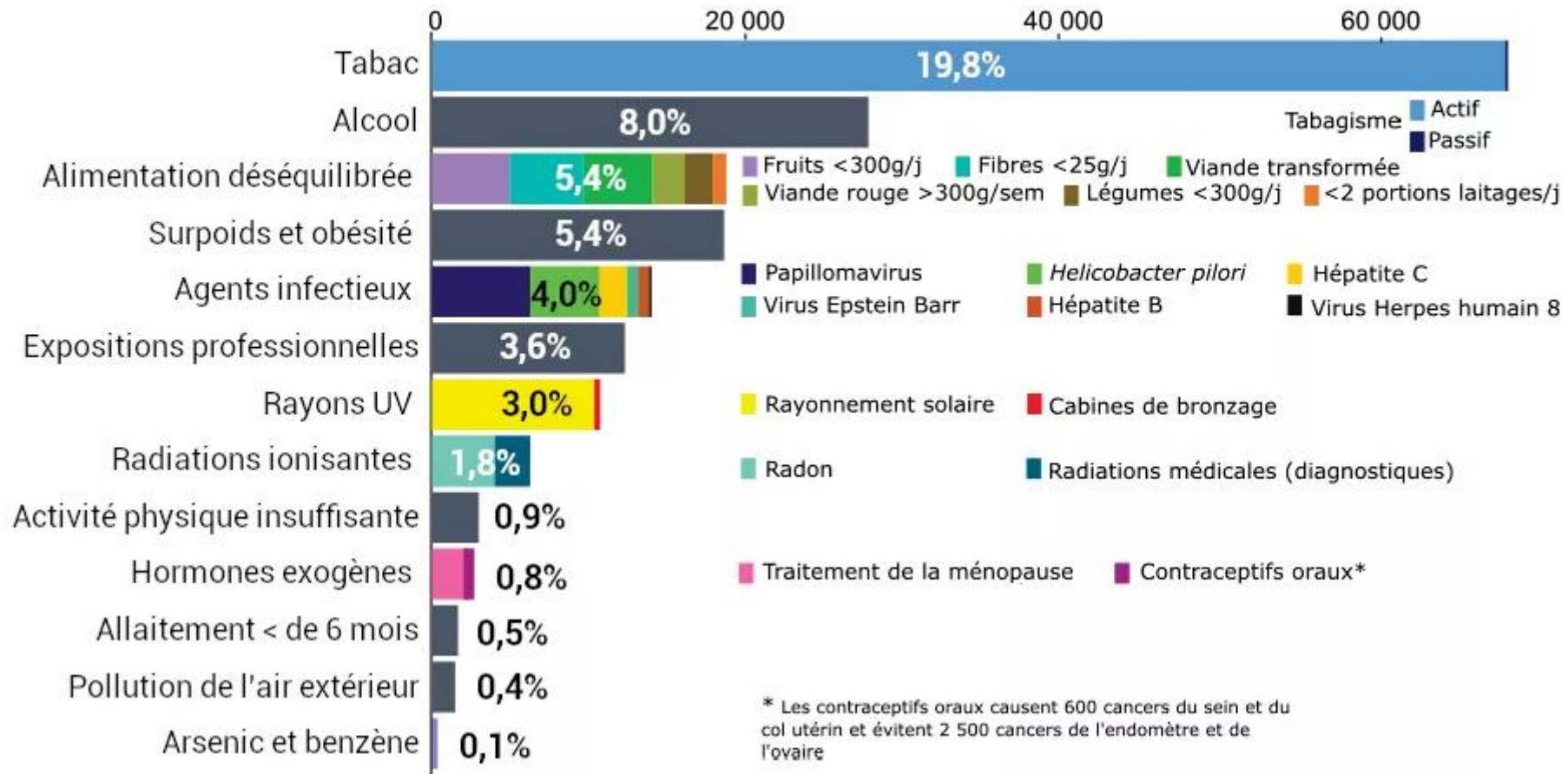
Comment se développe le cancer?

Agents mutagènes/ favorisant la progression = Facteurs de risque



41% des cancers sont attribuables à des facteurs de risques modifiables

Nombre de cas de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015 parmi les adultes de 30 ans et plus



Les facteurs de risque des TNE

Poumon, estomac, pancréas, intestin grêle, appendice, colon

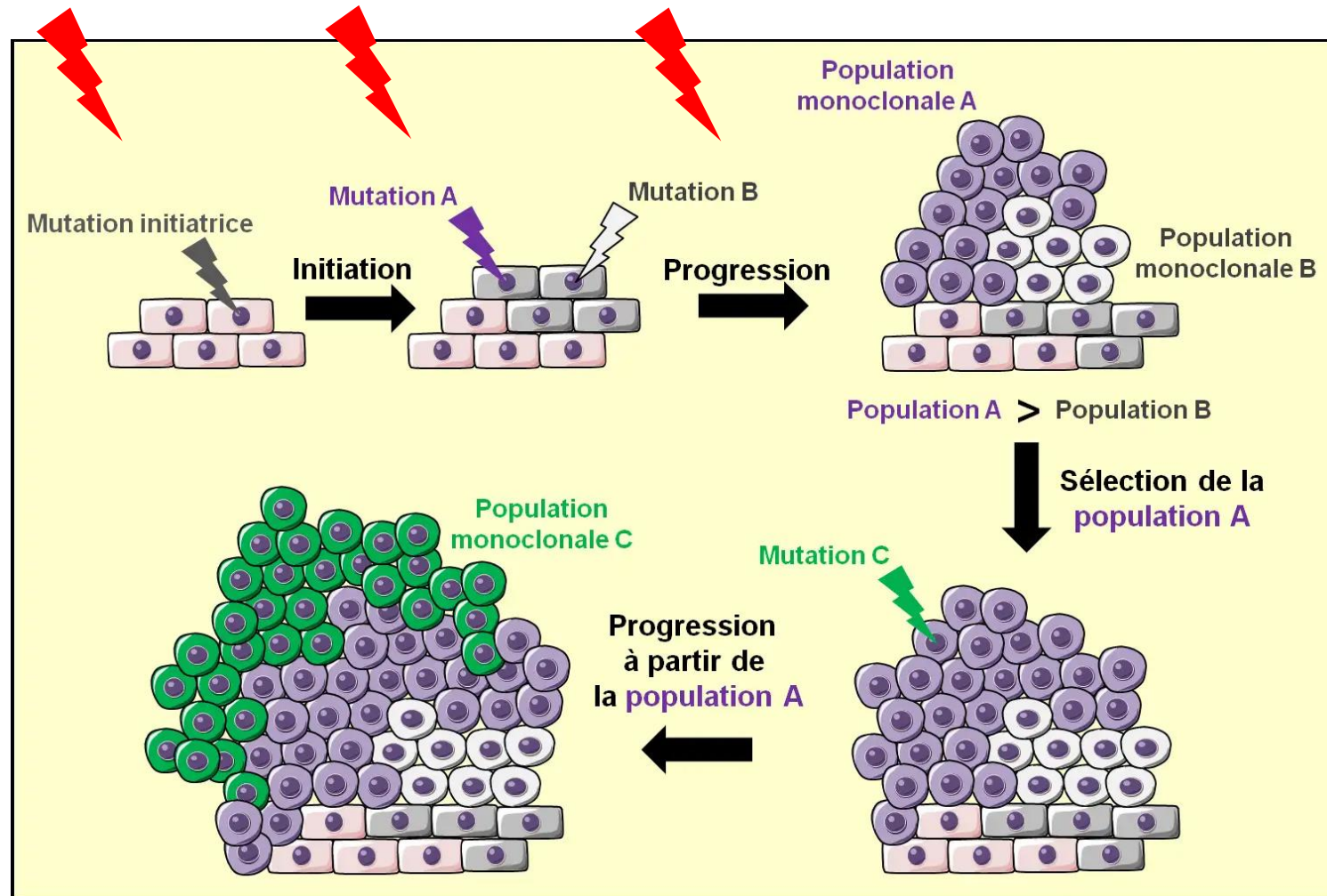
- 1) Histoire familiale → TNE Poumon, estomac, pancréas, intestin grêle, appendice, colon
- 2) Indice de masse corporelle → TNE estomac, intestin grêle, pancréas**
- 3) Diabète → TNE estomac, intestin grêle, pancréas
- 4) Tabac → TNE poumon, estomac, intestin grêle, pancréas**
- 5) Consommation d'alcool → TNE pancréas et rectum**

Avant et après les traitements: la prévention et l'hygiène de vie

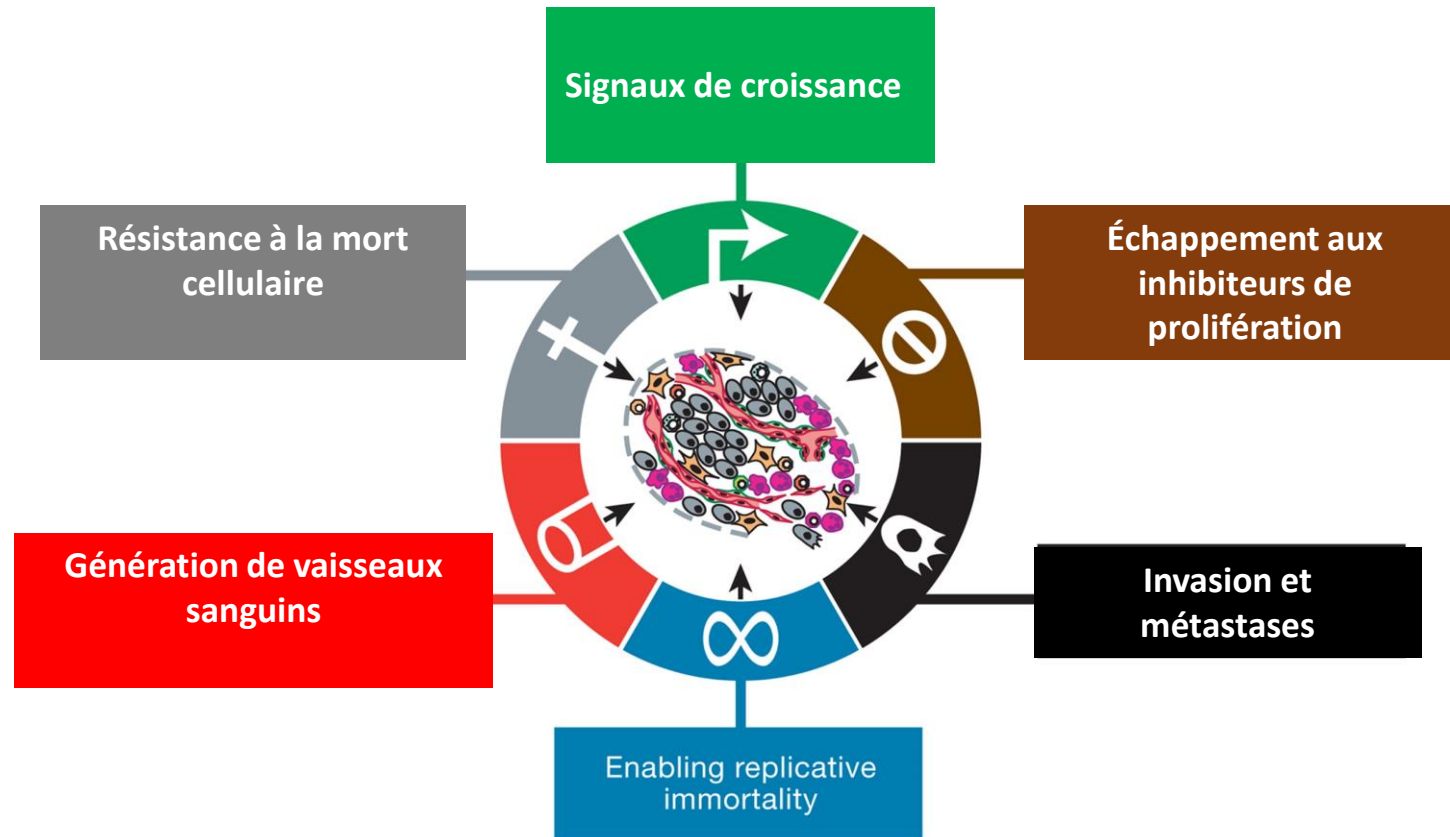


Comment se développe le cancer?

Agents mutagènes/ favorisant la progression = Facteurs de risque



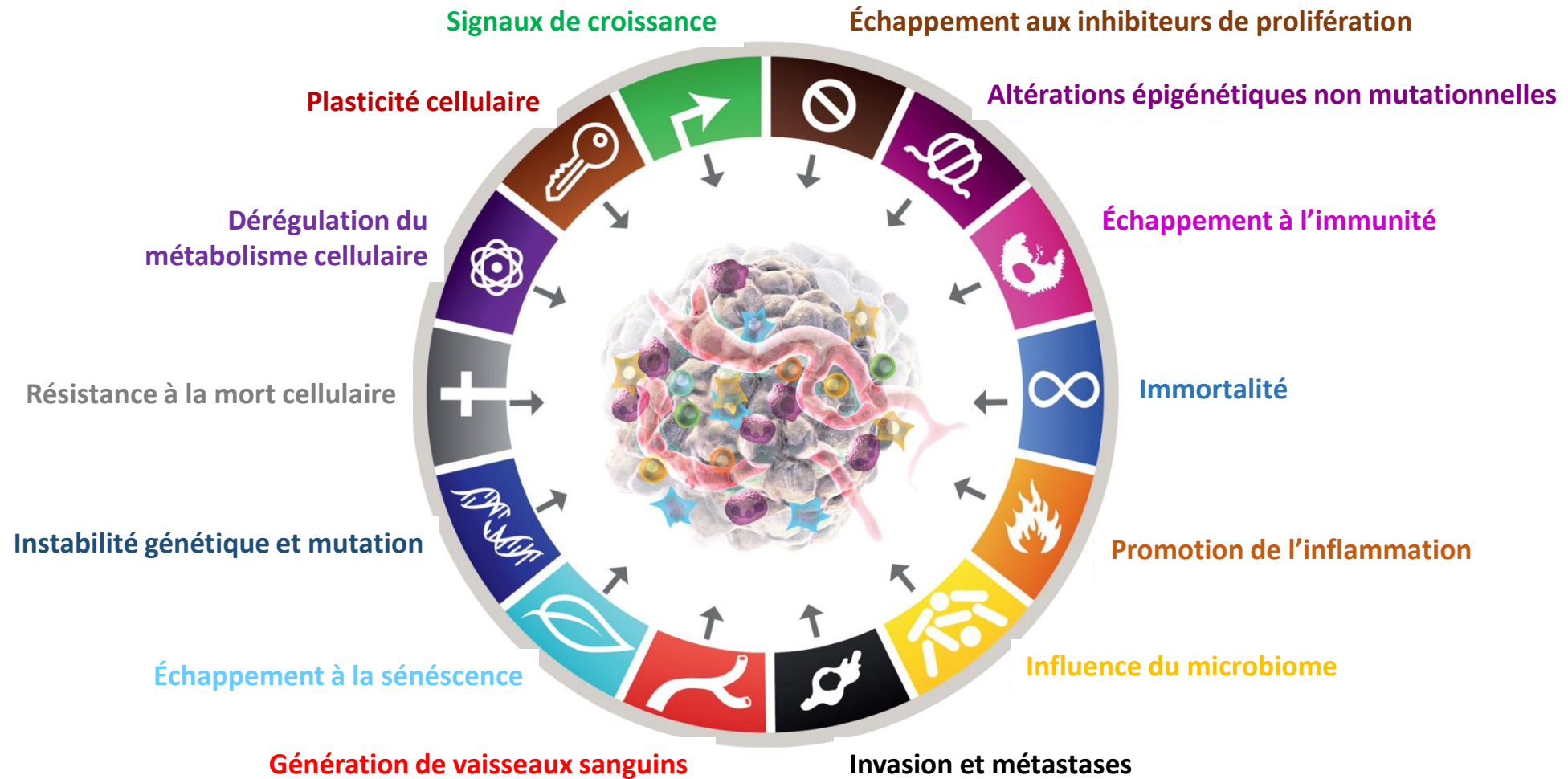
Les caractéristiques de la cellule cancéreuse



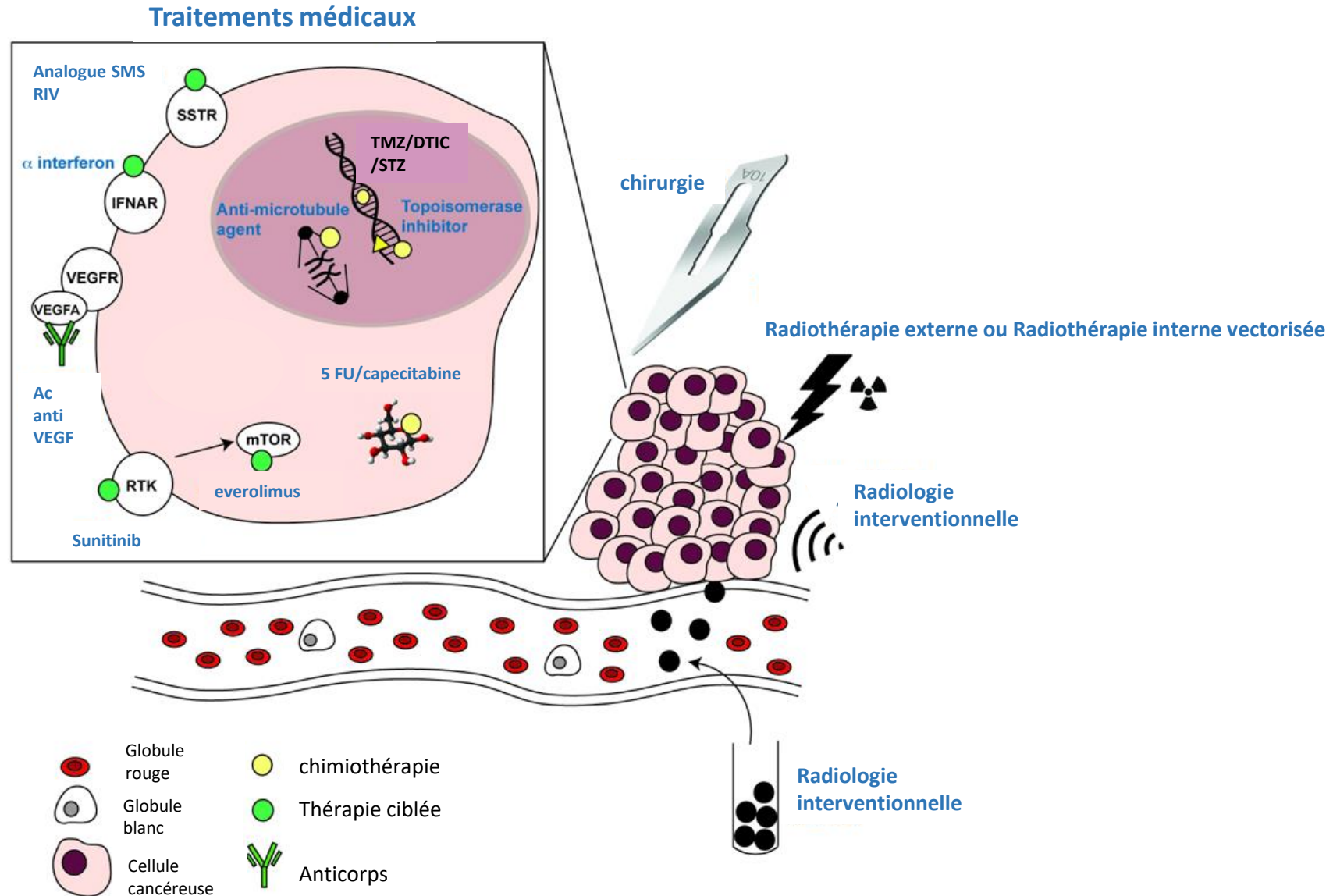
L'activation de ces caractéristiques se fait via des mutations de l'ADN qui vont

- **Activer des oncogènes** qui favorisent le développement du cancer
- **Inhiber des gènes suppresseurs de tumeurs** qui empêchent le développement du cancer

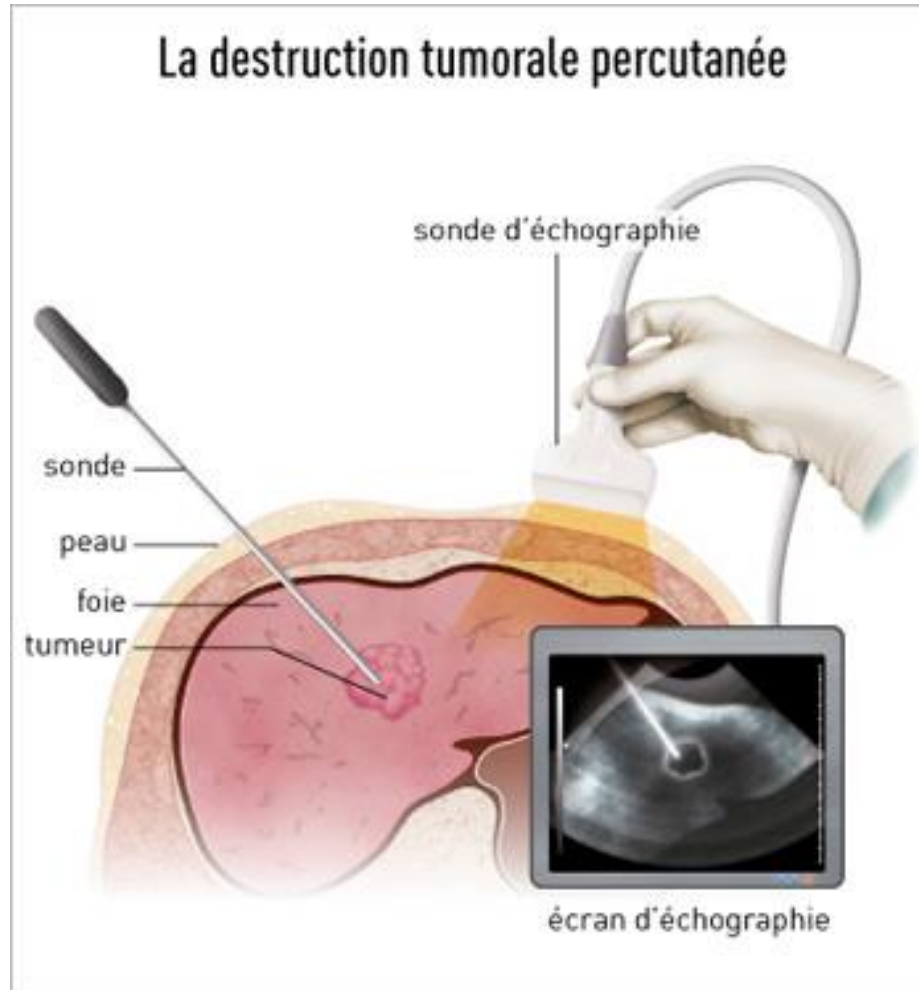
Les caractéristiques de la cellule cancéreuse: une complexité croissante



Traitement des tumeurs neuroendocrines

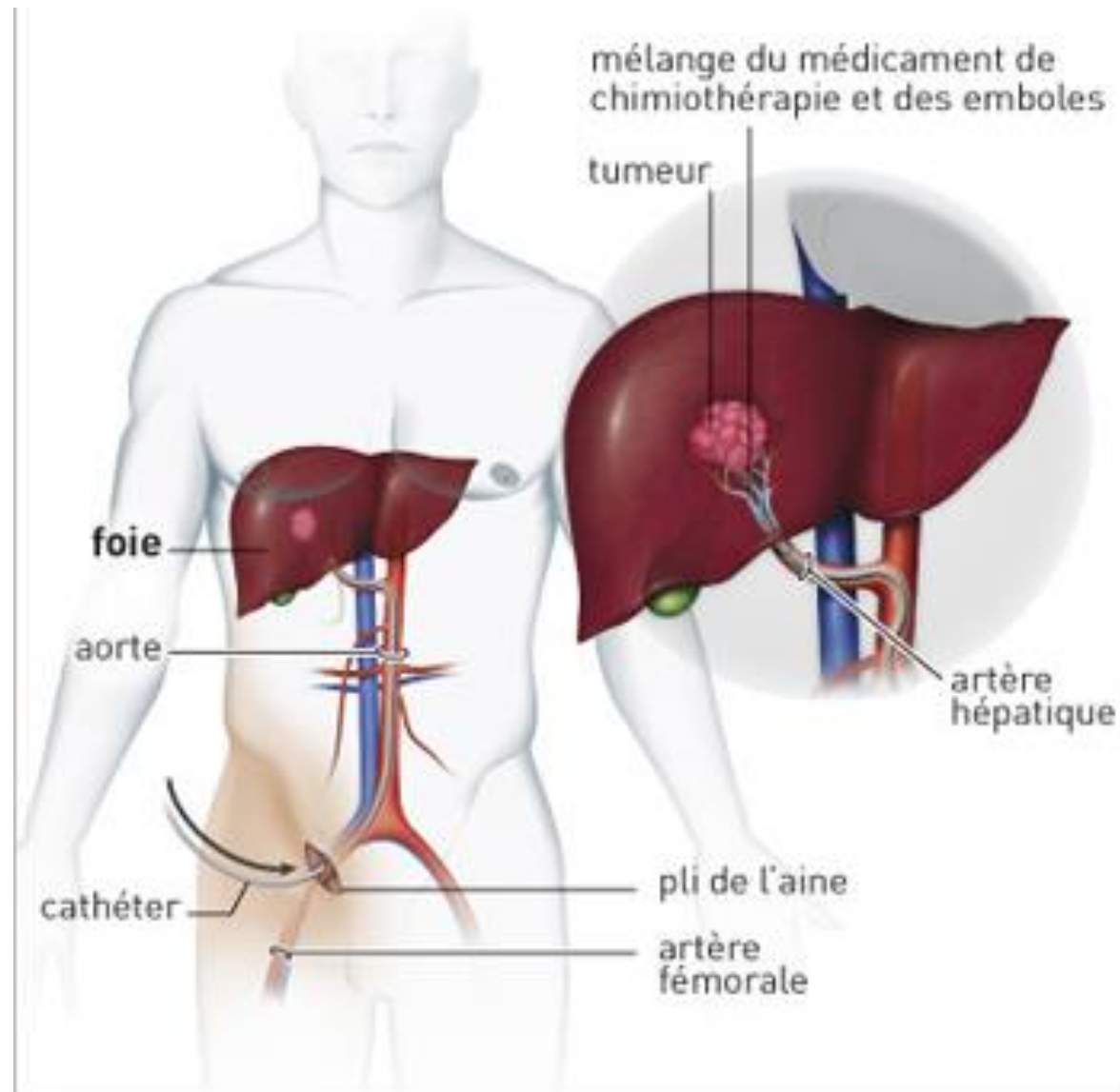


Traitement loco-régional des métastases hépatiques: la radiofréquence



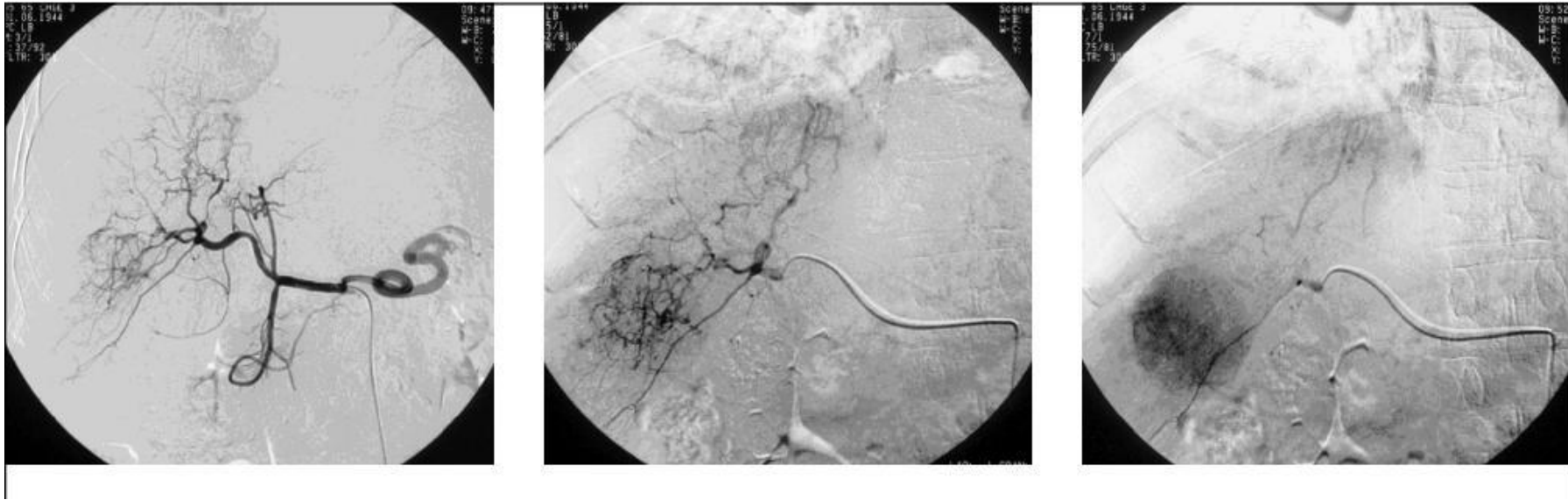
- Si taille < 3 cm
- Et limitées en nombre

la chimioembolisation



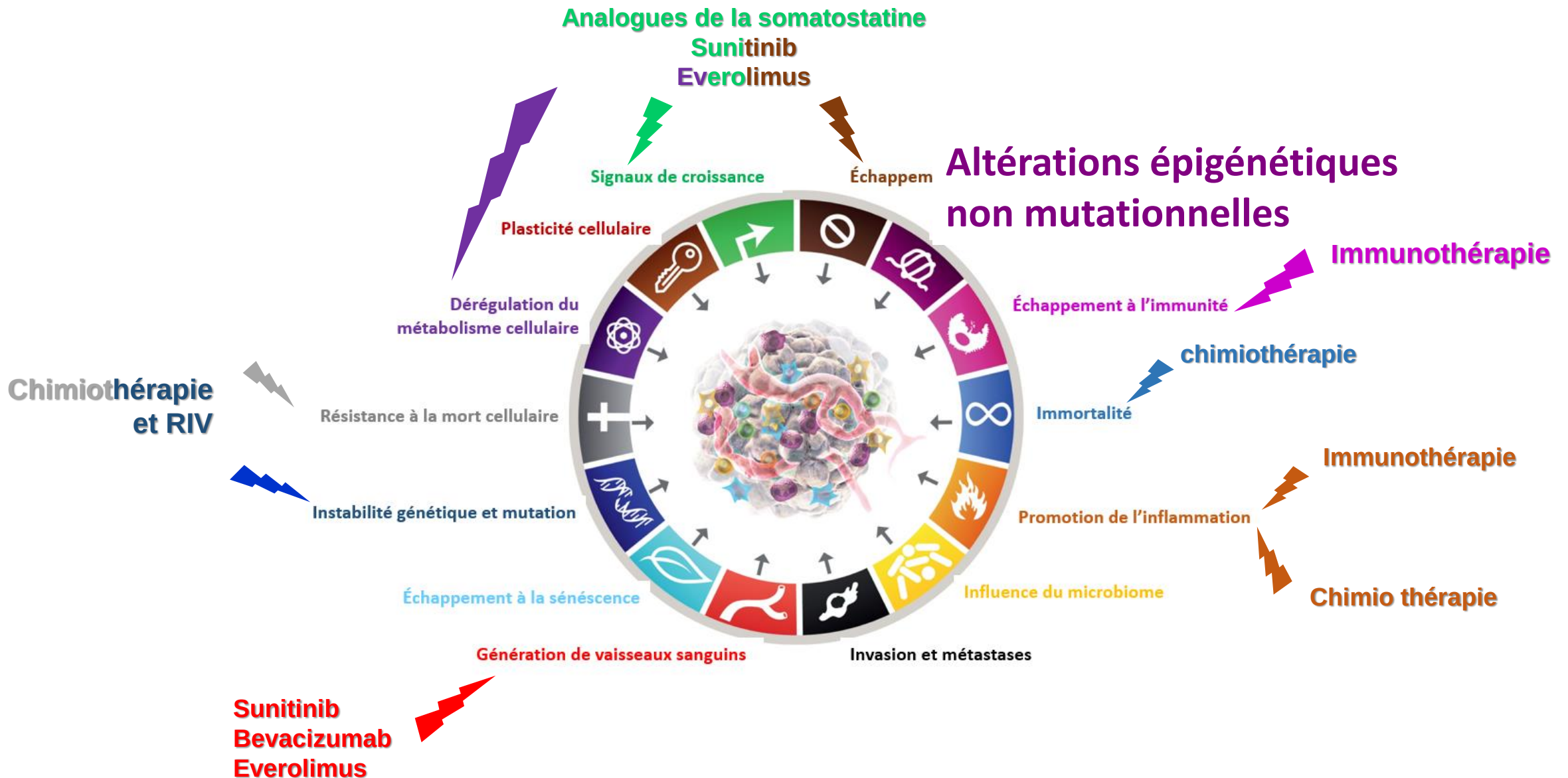
Si > 5 lésions
de > 3 cm

Traitement loco-régional des métastases hépatiques: la chimioembolisation



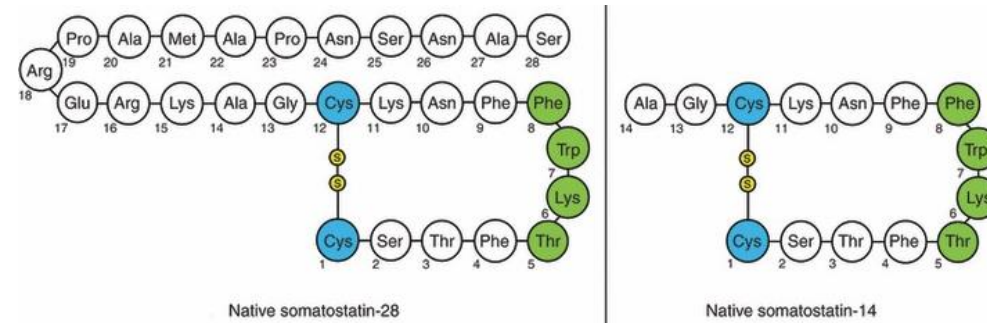
- Repérage de la tumeur par injection d'iode et contrôle radiologique

Les traitements ciblent les mécanismes de développement du cancer



Somatostatine

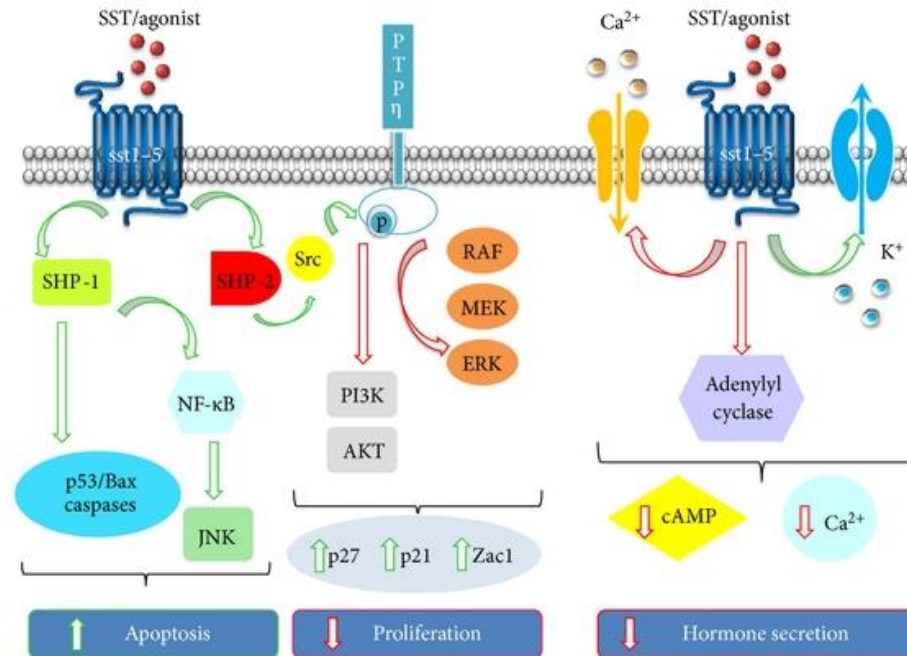
- 2 isoformes de 28 et 14 AA
- Effet paracrine principalement, $\frac{1}{2}$ vie courte de 1,5-3 min
- Identifiée dans l'hypothalamus de mouton en 1973, inhibe relargage de GH.
- Liaison à R prot G, SSTR 1 à 5
- Internalisation SMS/SSTR



Activité inhibitrice de:

- ✓ Neurotransmission
- ✓ Fonctions motrices et cognitives
- ✓ Sécrétions endocrines & exocrines
- ✓ Motilité intestinales
- ✓ Absorptions nutriments et ions.

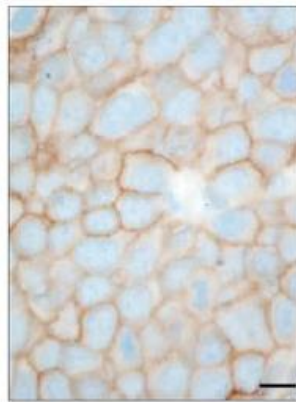
Donc on utilise des analogues de la somatostatine pour mimer son activité



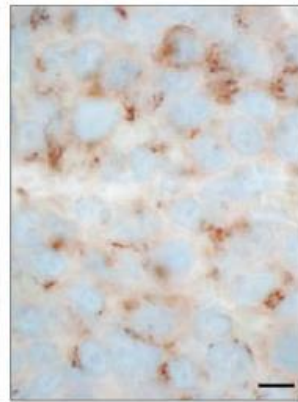
Analogues de la somatostatine: scintigraphie

Surexpression SSTR2 sur les TNE

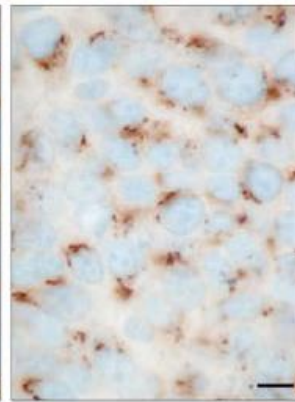
Internalisation du SSTR2 suite au traitement par octreotide radiomarqué



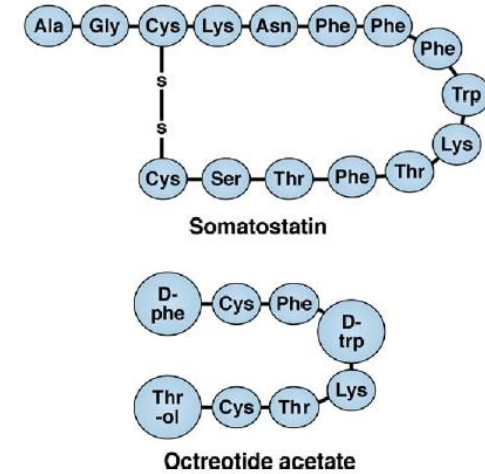
No peptide



10 min TATE

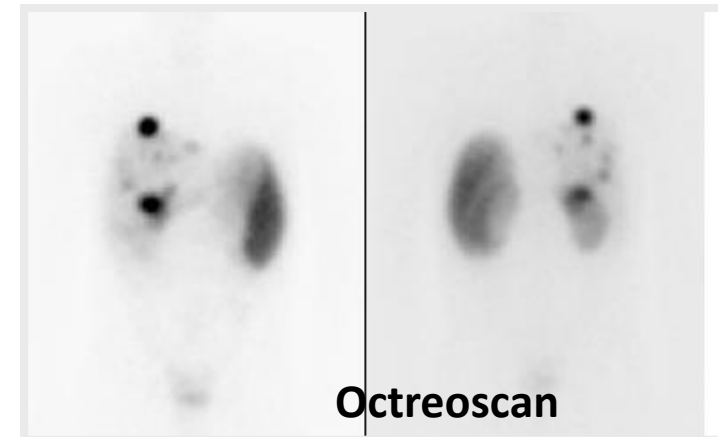
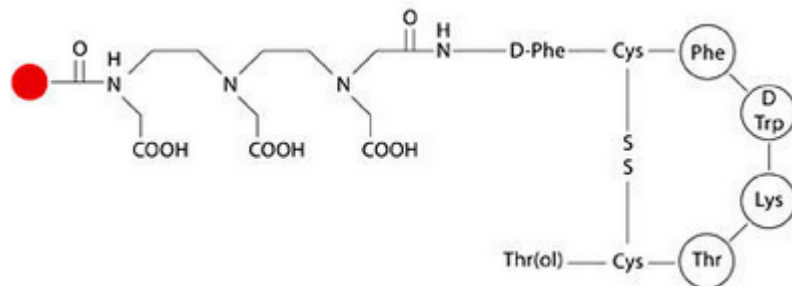


1 h TATE



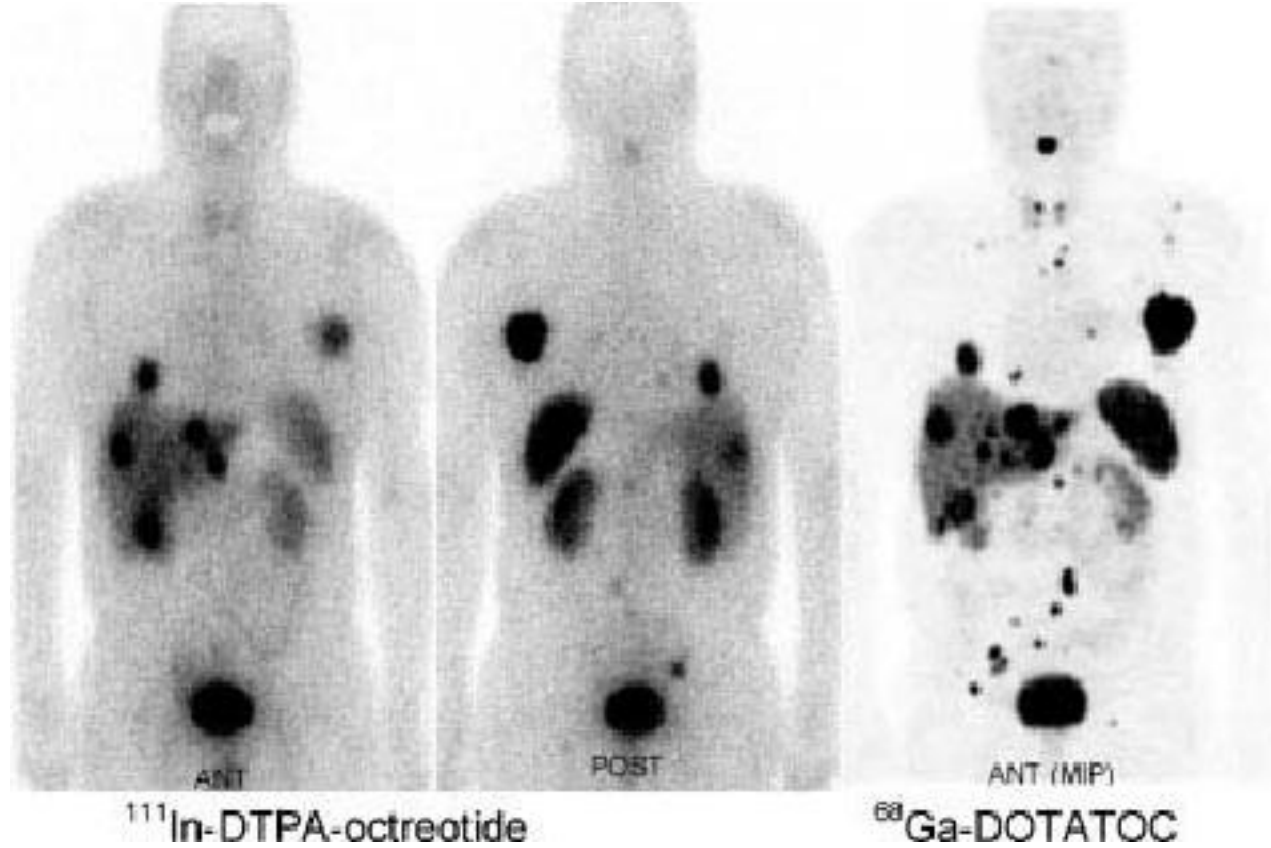
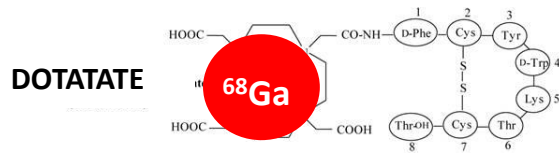
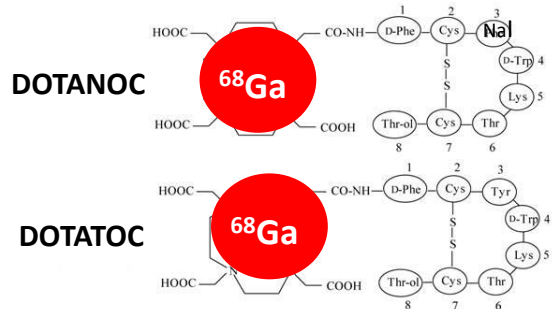
Öberg et al, GASTROENTEROLOGY 2010

- **Scintigraphie à ^{111}In -DTPA-octréotide**
 ^{111}In Pentétréotide (Octreoscan®)

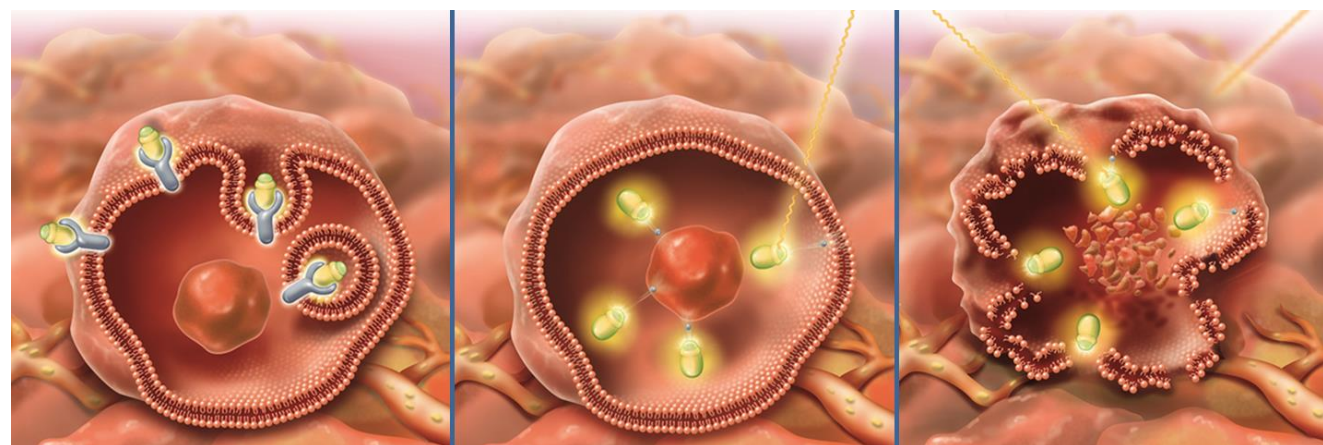
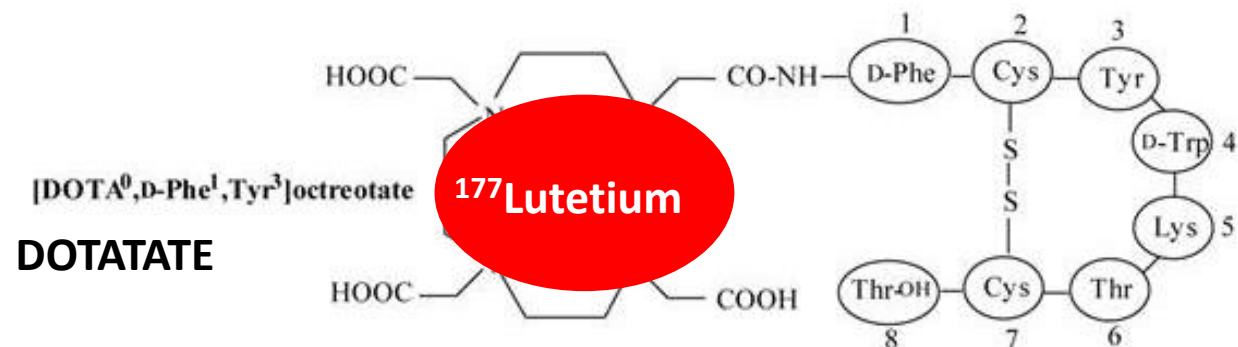


Krenning EP et al. Lancet 1989

TEP au ^{68}Ga des TNE bien différenciées: Intérêt diagnostique et théranostique



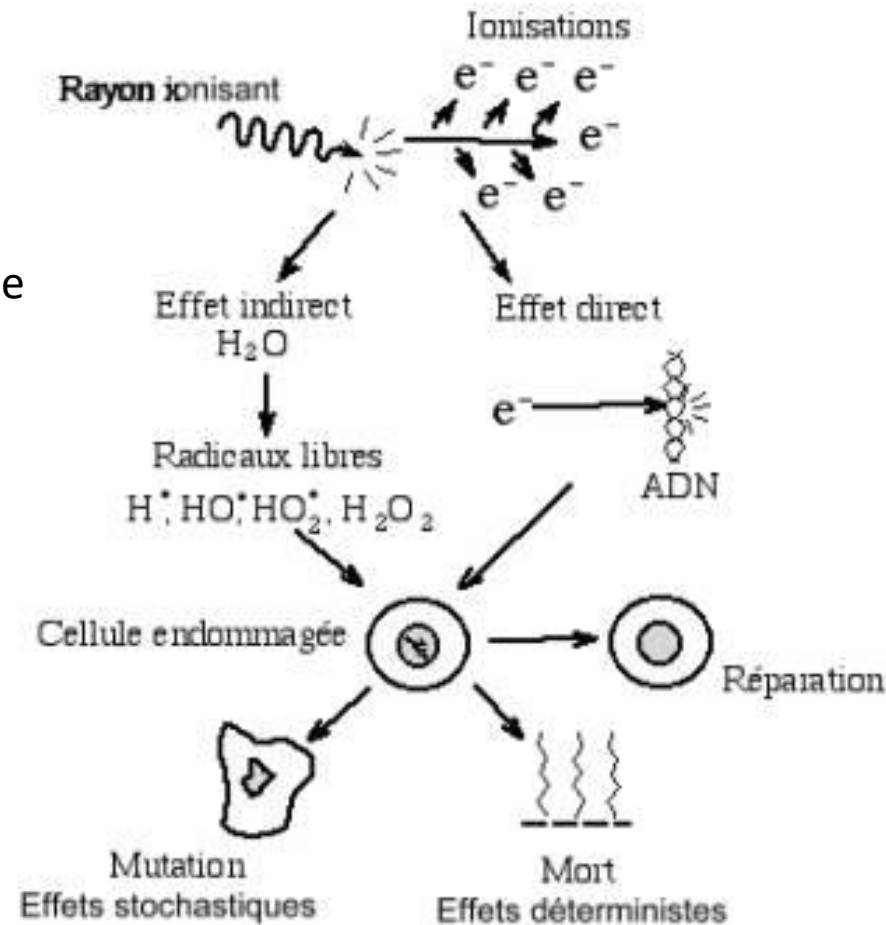
Radiothérapie interne vectorisée: le principe



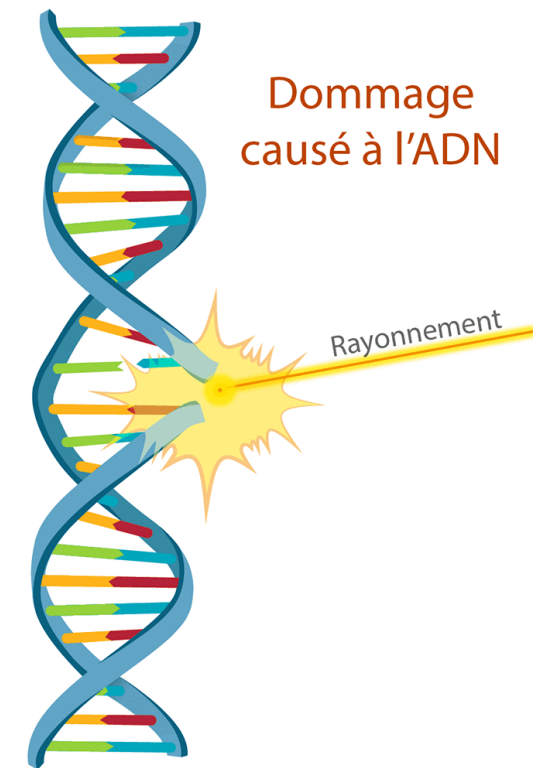
Les rayonnements ionisants vont provoquer des dommages à l'ADN avec 3 conséquences possibles: la réparation, une mutation ou la mort cellulaire

Mécanisme d'action de

- Radiothérapie externe
- Radiothérapie interne vectorisée



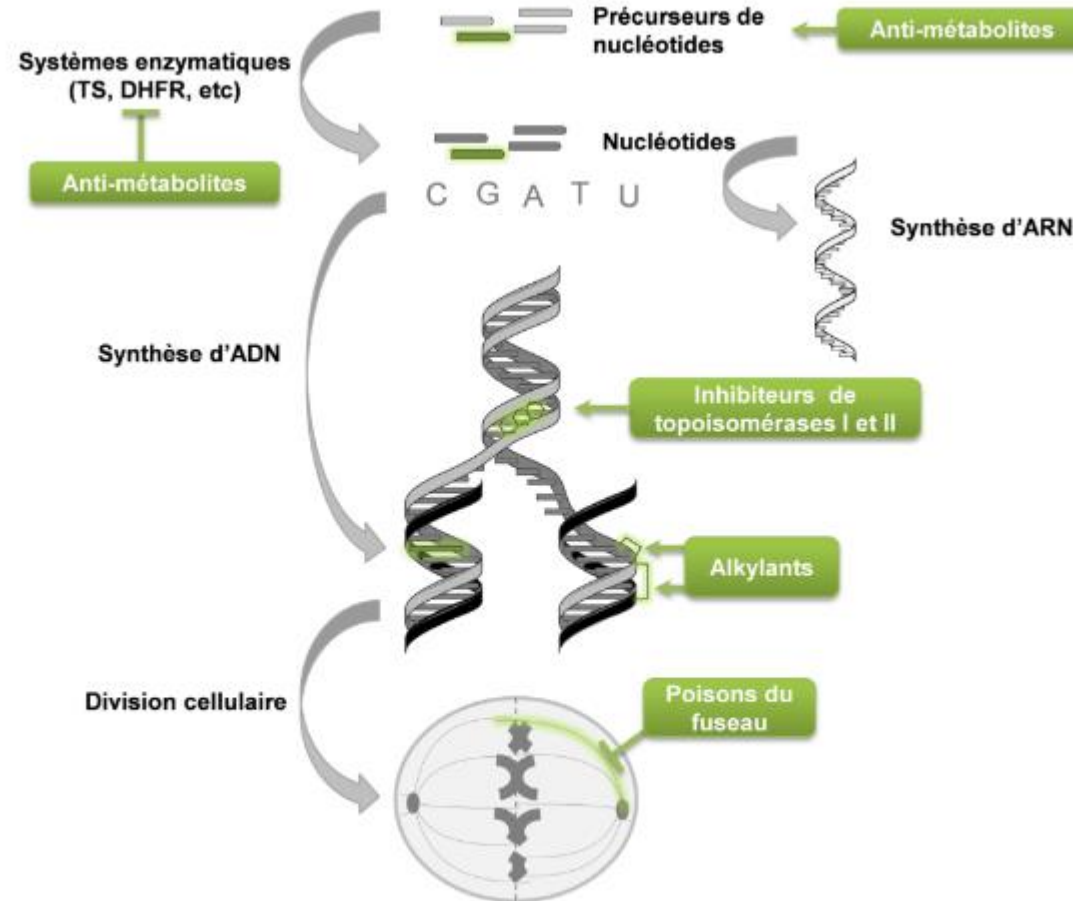
La cible est l'ADN



Les chimiothérapies ciblent également l'ADN

Anti métabolites

- 5 fluorouracil = 5 FU
- Gemcitabine = Gemzar



Alkylants:

- Dacarbazine = déticène
- Témozolomide = Temodal
- Streptozocine = Zanosar
- Oxaliplatine = oxaliplatine

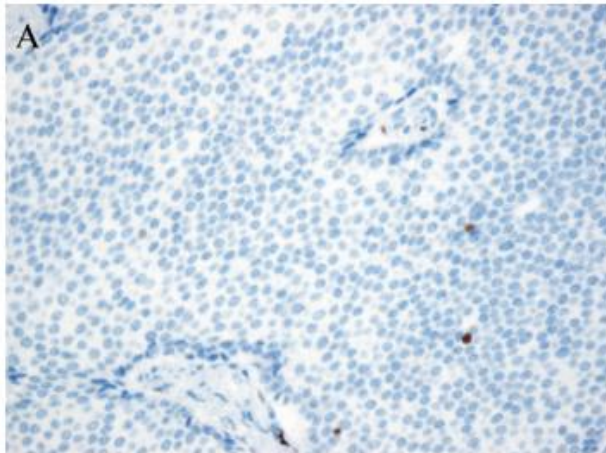
Inhibiteurs de topo-isomérases

- Étoposide
- irinotecan

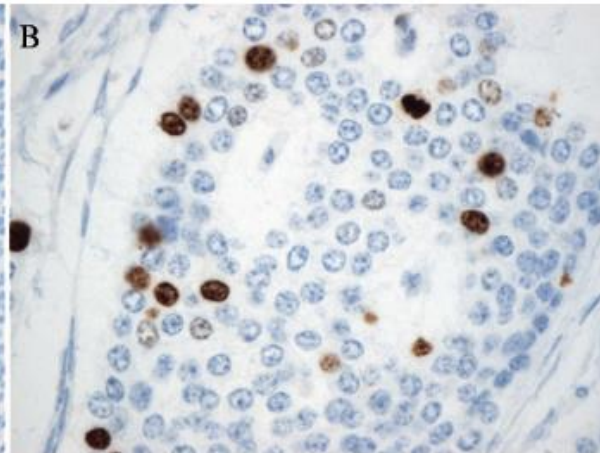
Les tumeurs neuroendocrines prolifèrent

- Le **grade** traduit le **pourcentage de cellules qui se divisent au sein de la tumeur** = le nombre de cellules qui « prolifèrent »
- Les cellules qui se divisent sont visibles au microscope:
 - ✓ mitose
 - ✓ à l'aide d'un anticorps contre une protéine, le **Ki67** qui marque les **cellules en division**

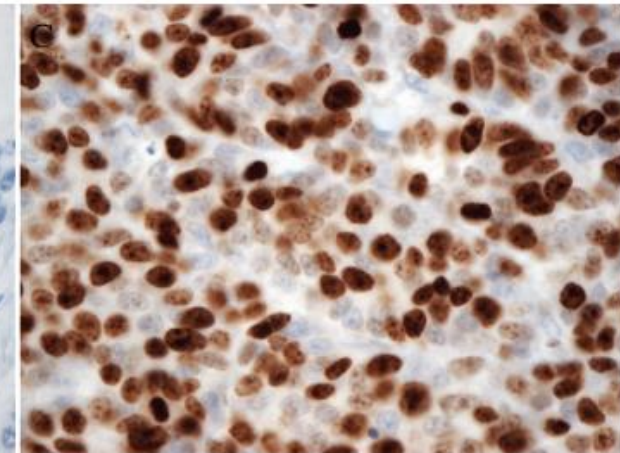
Le pourcentage de cellules marquées par le Ki67 permet de définir le grade



Grade 1

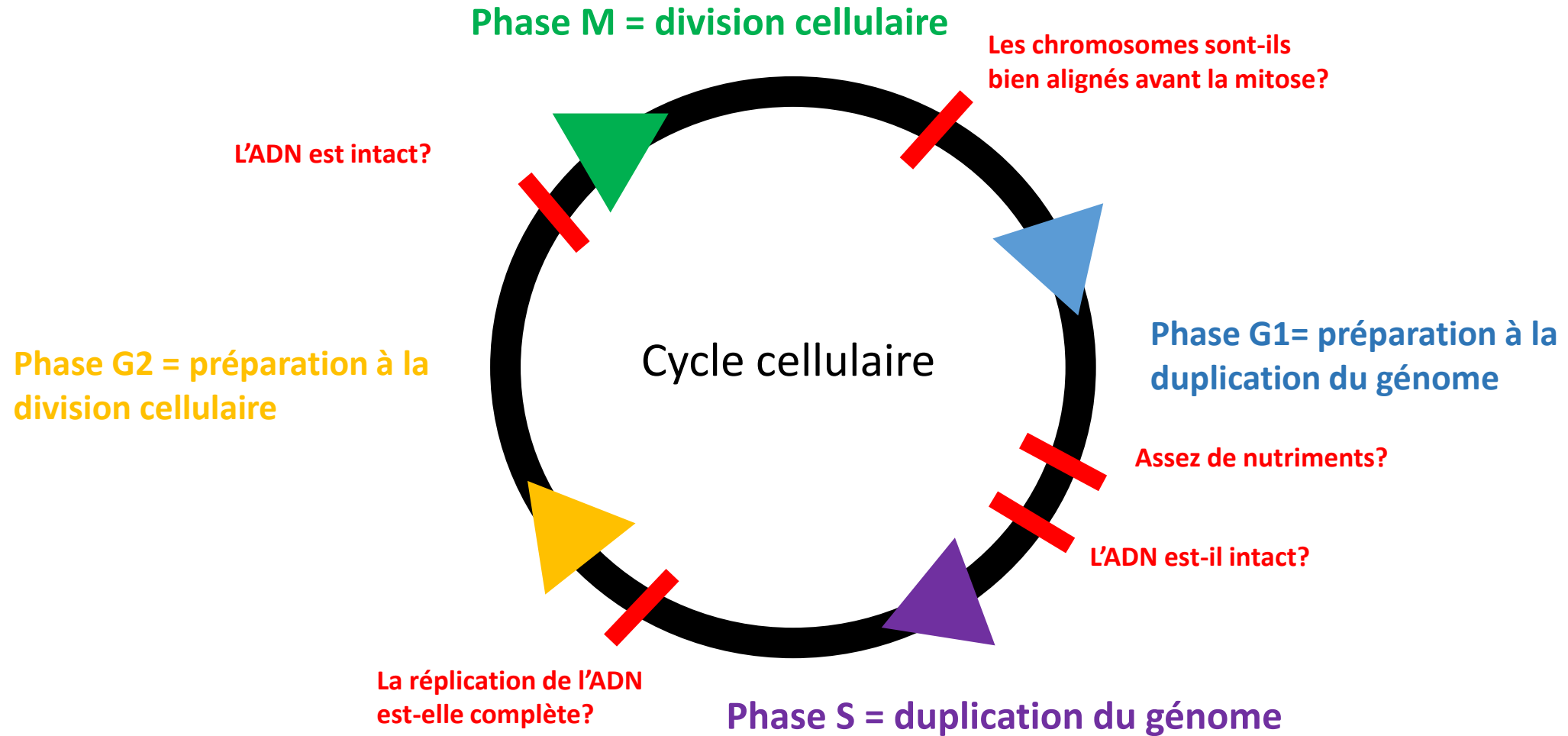


Grade 2



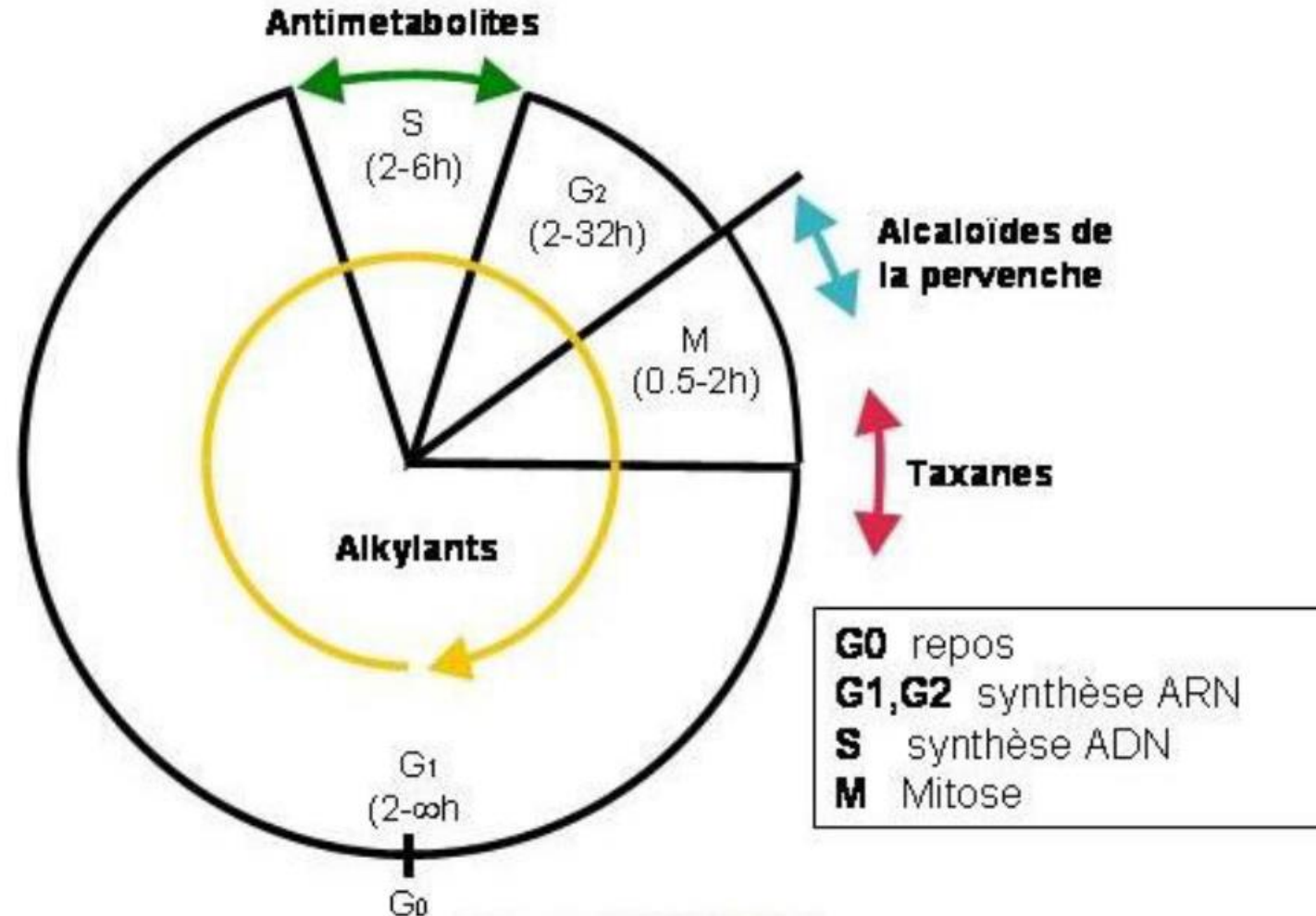
Grade 3

Les cellules qui prolifèrent suivent le cycle cellulaire: une série d'étape pour assurer le doublement à l'identique



- Les oncogènes activent le cycle cellulaire
- Les gènes suppresseurs de tumeurs bloquent le cycle cellulaire

On associe des chimiothérapies qui agissent à différentes phases du cycle cellulaire



Angiogenèse

Angiogenèse: développement de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux existant

Hypothèse de base – Toute augmentation du volume tumoral doit être précédée d'une augmentation de la vascularisation, qui est elle même stimulée par la tumeur.

L'angiogenèse est un processus multi-étape:

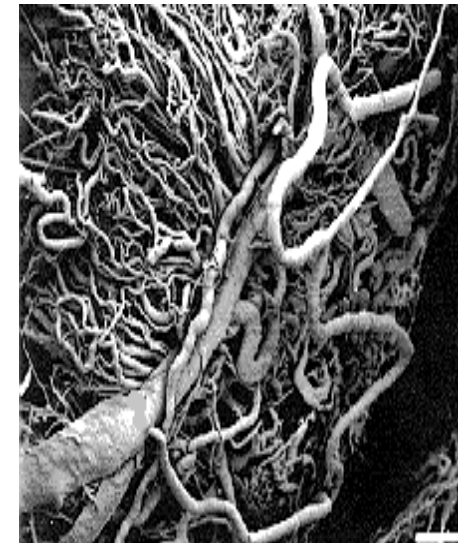
Dégradation de la membrane basale

Migration des cellules endothéliales

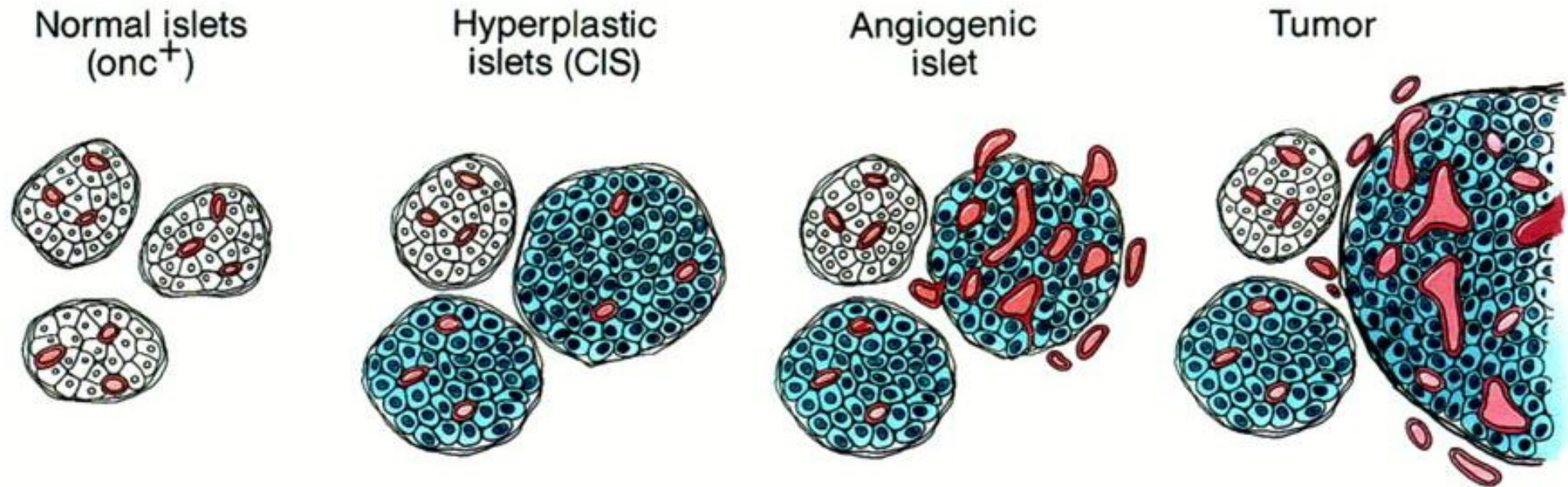
Invasion de la matrice extra-cellulaire

Prolifération des cellules endothéliales

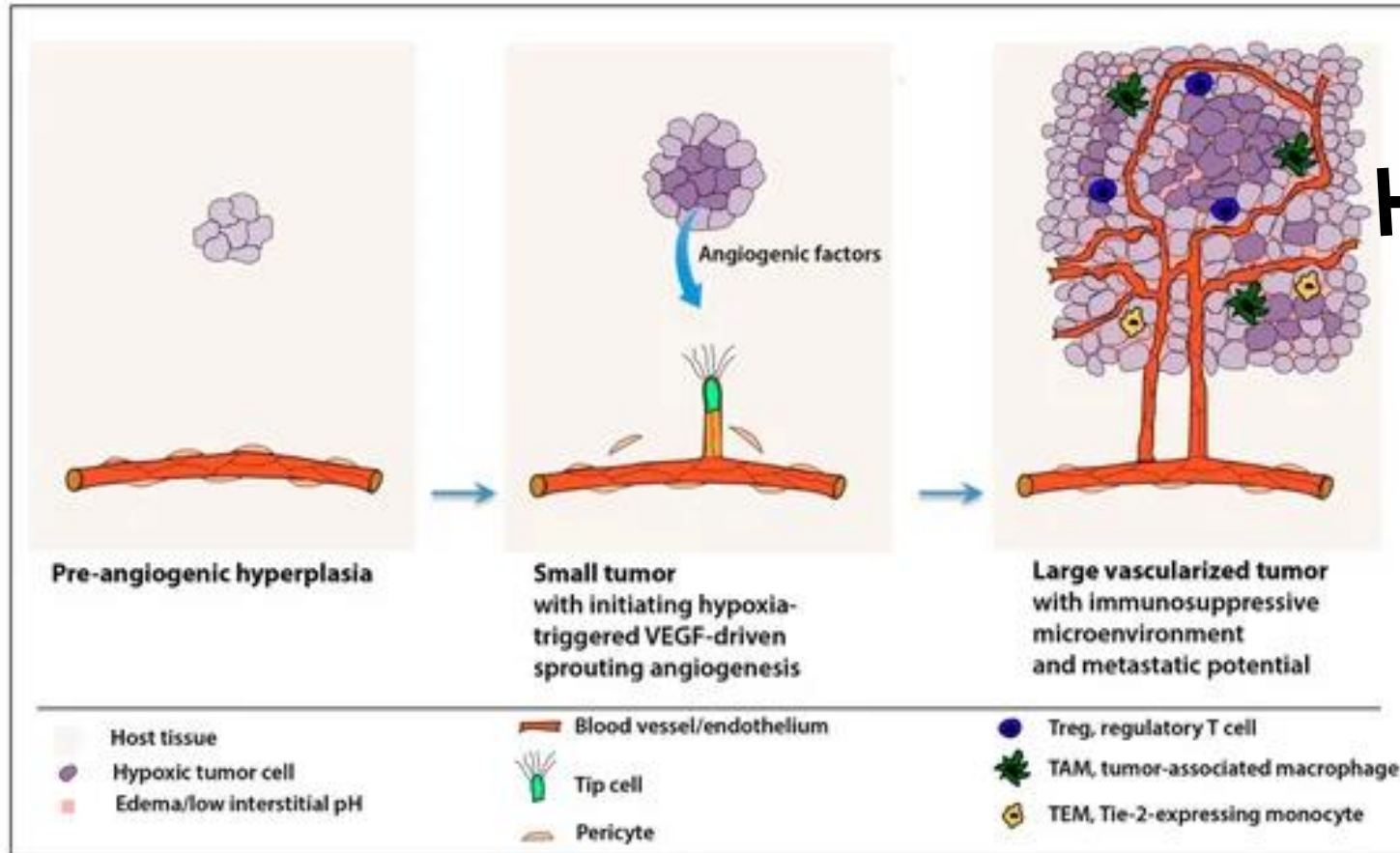
Formation de la lumière vasculaire



Le développement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques nécessitent la génération de néovaisseaux, l'angiogénèse

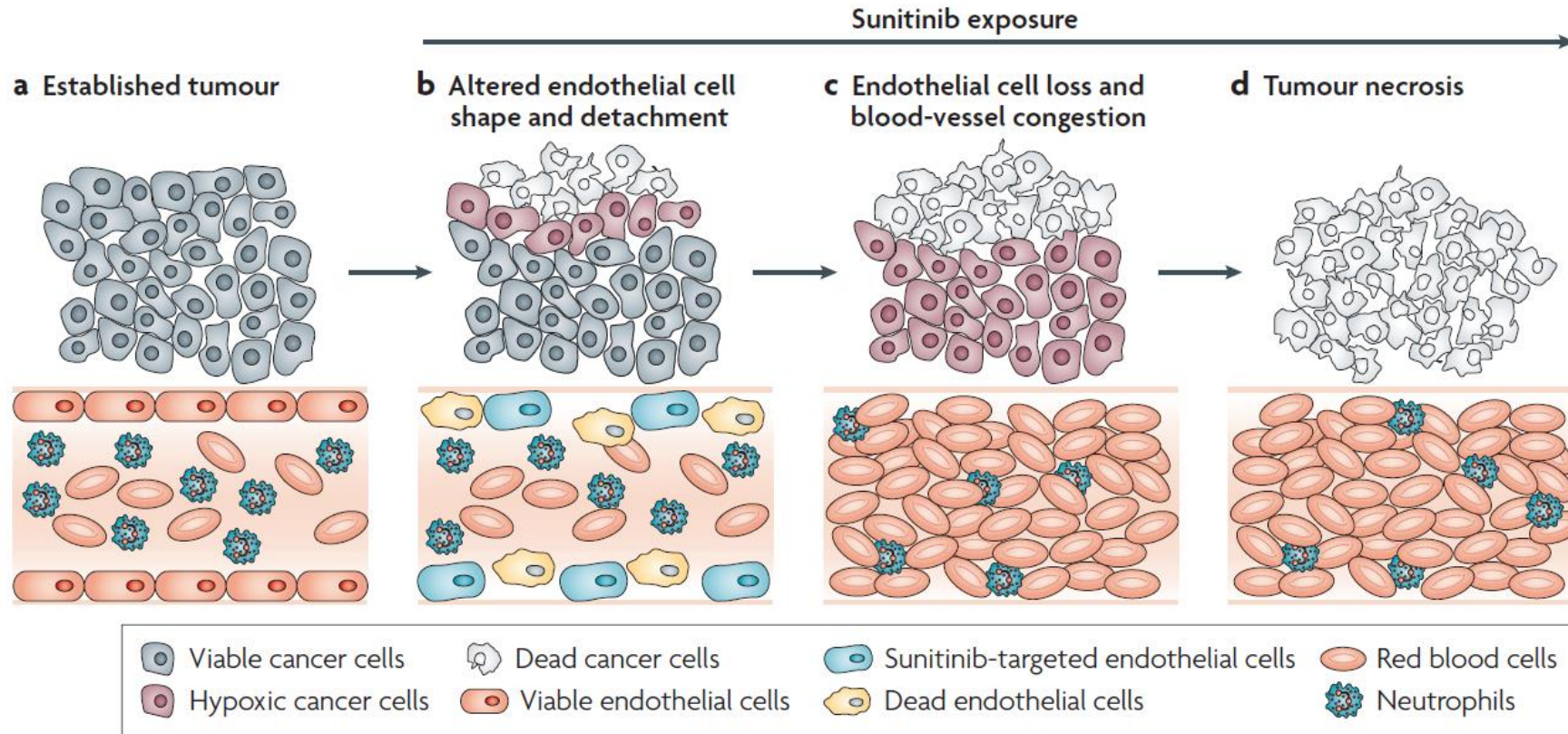


*Pour se développer, le cancer de la thyroïde et le
phéochromocytome/paragangliome
va développer des vaisseaux sanguins: c'est l'angiogénèse*



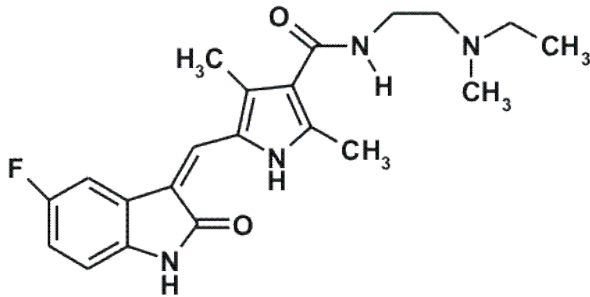
Thérapie ciblée =
Inhibiteur de tyrosine
kinase à activité anti-
angiogénique

Mécanisme d'action du sunitinib - Sutent



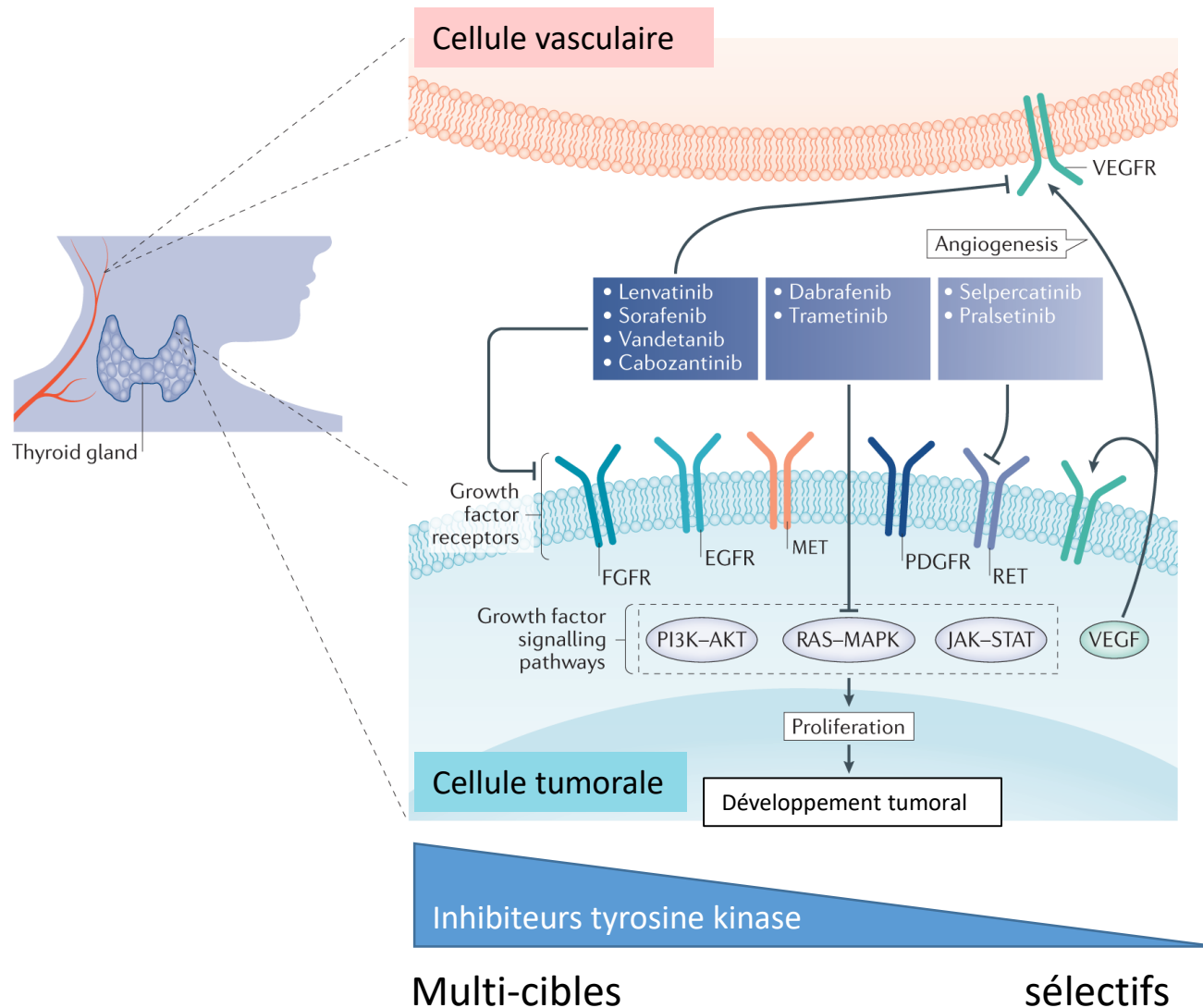
Sunitinib (Sutent®)

Indication: SUTENT est indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie chez l'adulte.



- Dose: 37,5 mg par jour en continu
- Gélules de 37,5 , 25 et 12,5 mg
- À prendre 1 fois par jour pendant ou en dehors des repas.
- Diminution > 30% des cas chez 10 à 20% des patients
- HTA, surveillance cardiologique
- Syndrome mains pieds
- Diarrhée
- Fatigue
- Cheveux blancs

Les inhibiteurs de tyrosine kinase agissent sur les mécanismes de développement du cancers en inhibant la signalisation des signaux pro-cancéreux



Traitement validé par des études de phase III (tirage au sort et comparaison au placebo)

Dans les cancers thyroïdiens différenciés, en première ligne

- Lenvatinib
- Sorafenib

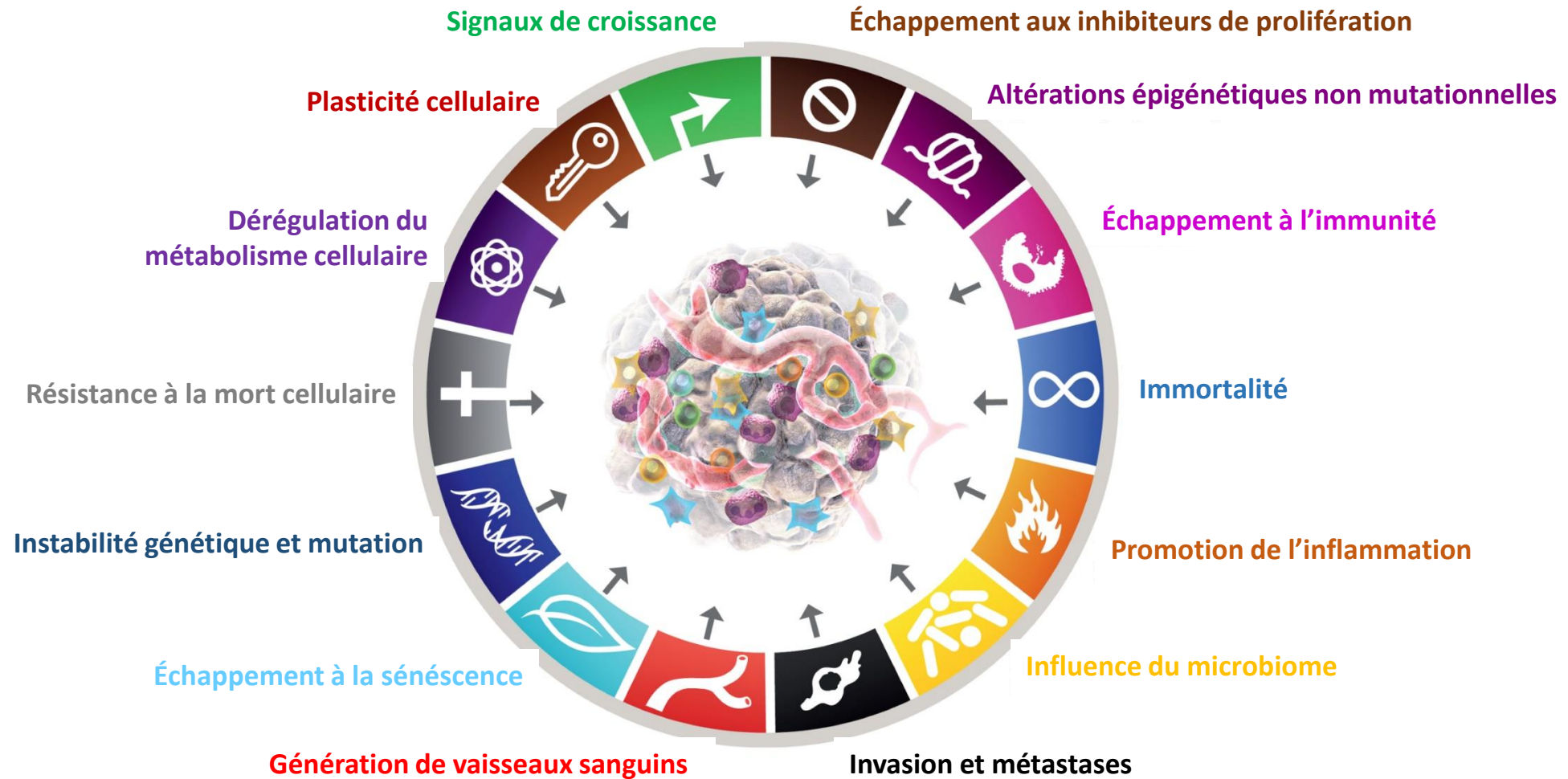
En deuxième ligne:

- Cabozantinib

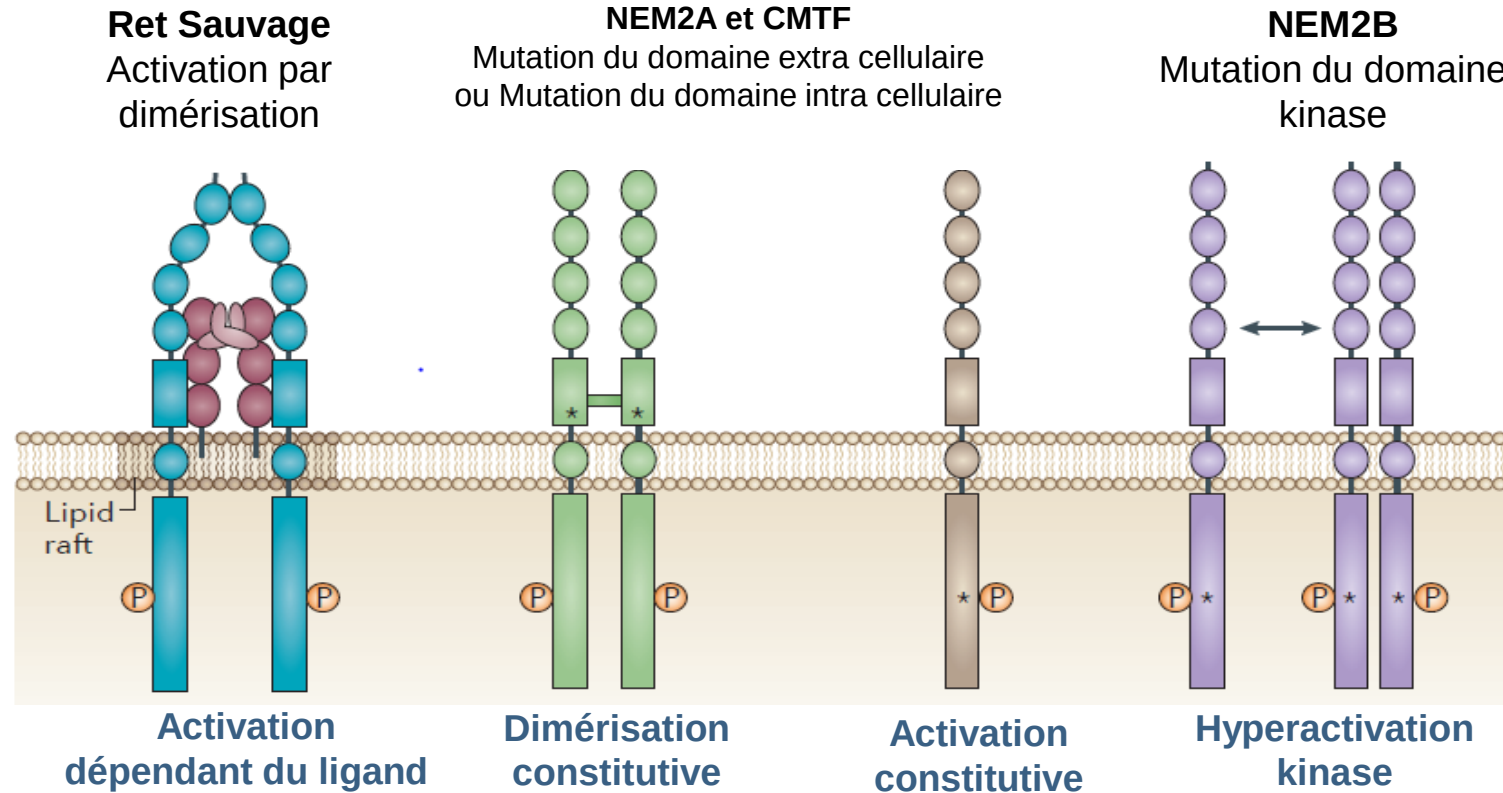
Dans les cancers médullaires de la thyroïde, en première ligne:

- Vandetanib
- Cabozantinib

Les caractéristiques de la cellule cancéreuse: une complexité croissante

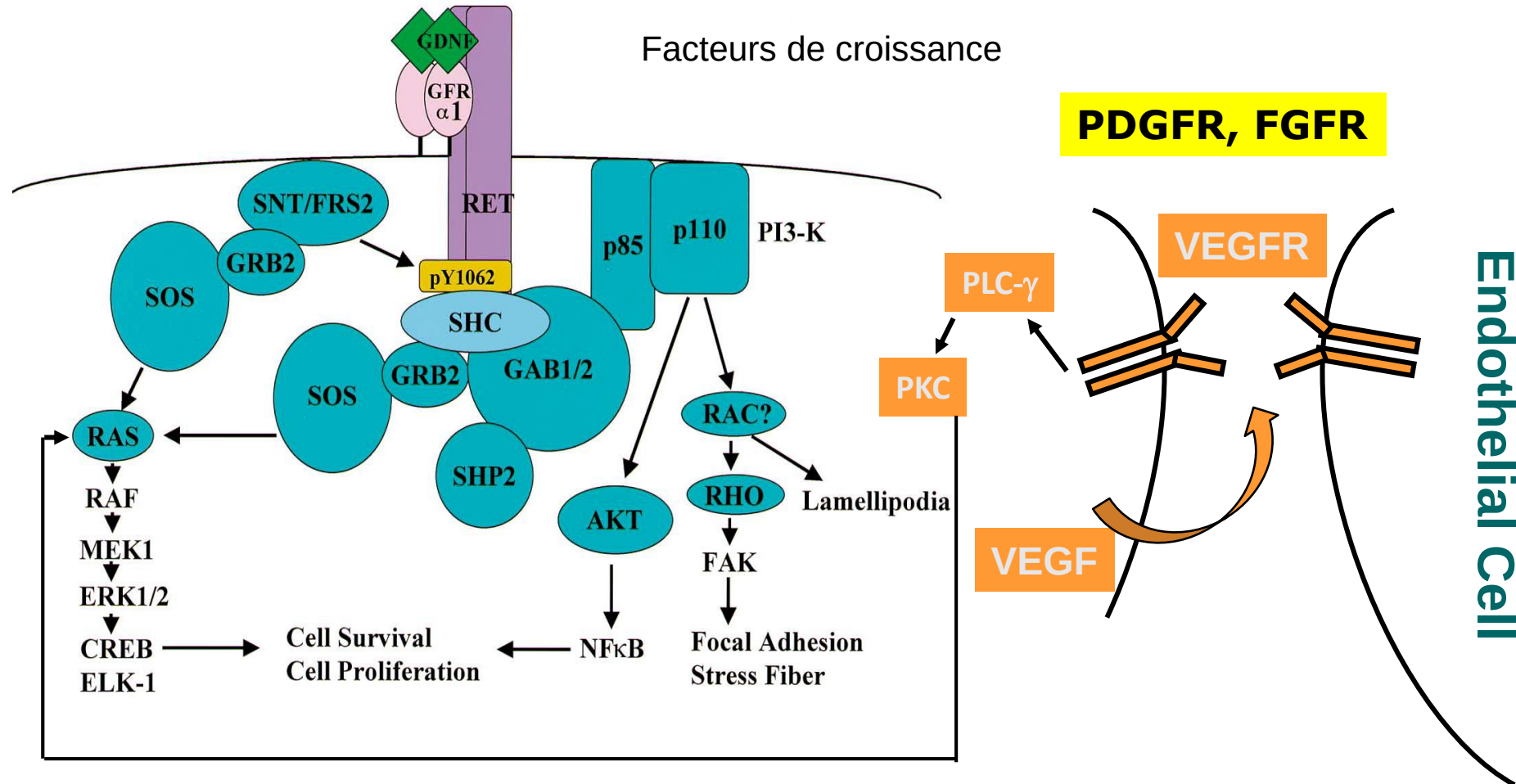


Ret est l'oncogène à l'origine des NEM2 et du CMT

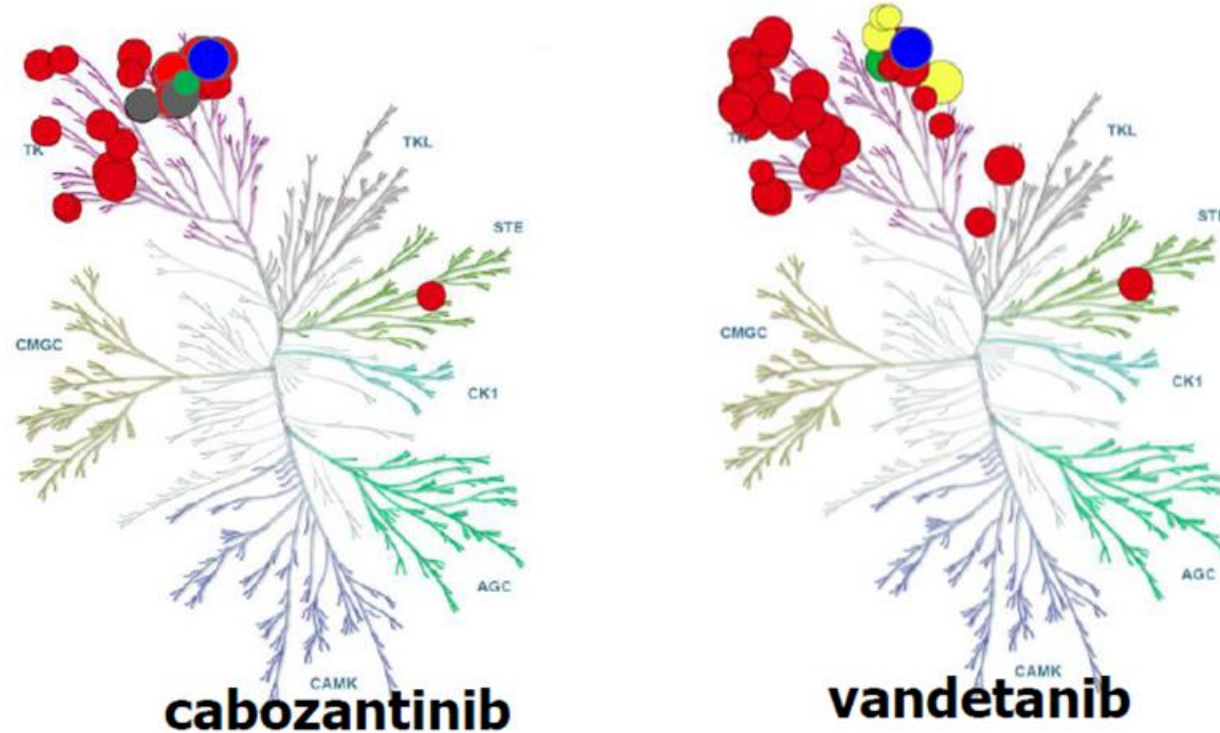


- Mutations activatrices → NEM2, CMT & autres cancer
- Mutations germinales dans 10 à 30% des cas → NEM2
- Transmission autosomique dominante
- Mutation somatique dans 50 à 90% des cas

Voies de signalisations impliquées dans la physiopathologie du CMT



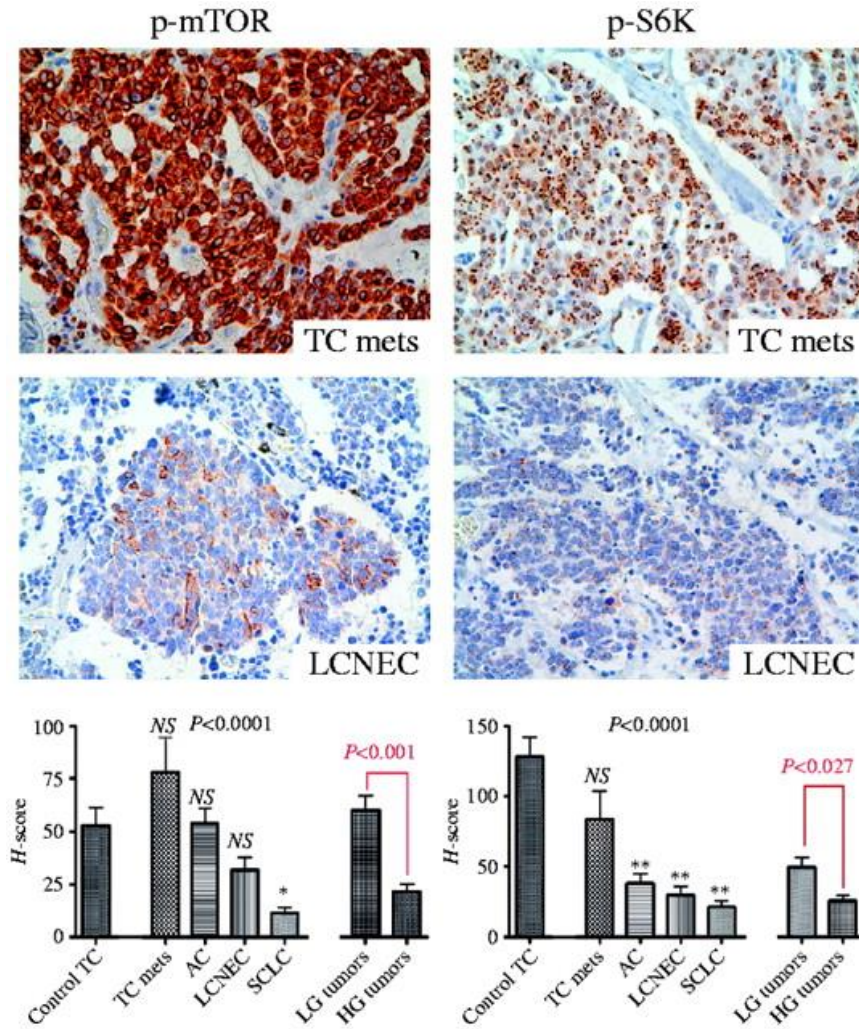
Inhibiteurs multi kinase de première génération: de nombreuses cibles cellulaires



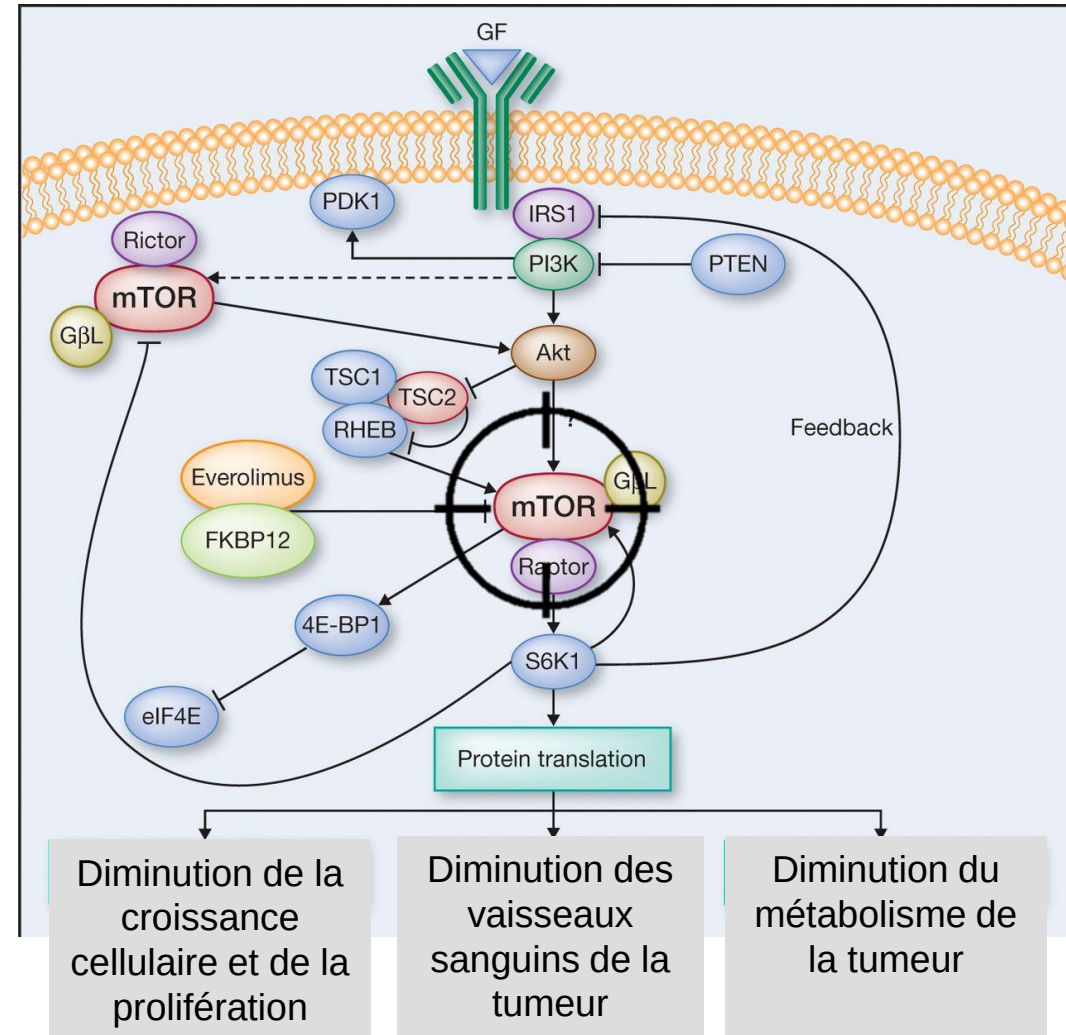
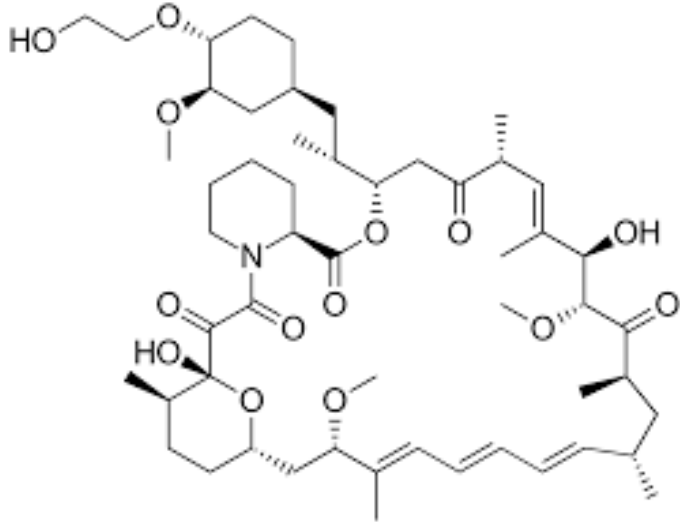
- **Vandetanib:** EGFR, VEGFR, RET, BRK, TIE2, EPH receptor, Src kinase
- **Cabozantinib:** MET, VEGFR-1, -2 and -3, AXL, RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB, FLT-3, and TIE-2.

Voie mTOR dans les TNE bien différenciées

- N=218 TNE pulmonaires analysées
- Expression de P-mTOR et P-S6K plus importante dans les TNE BD que dans les PD



Cibles de l'everolimus



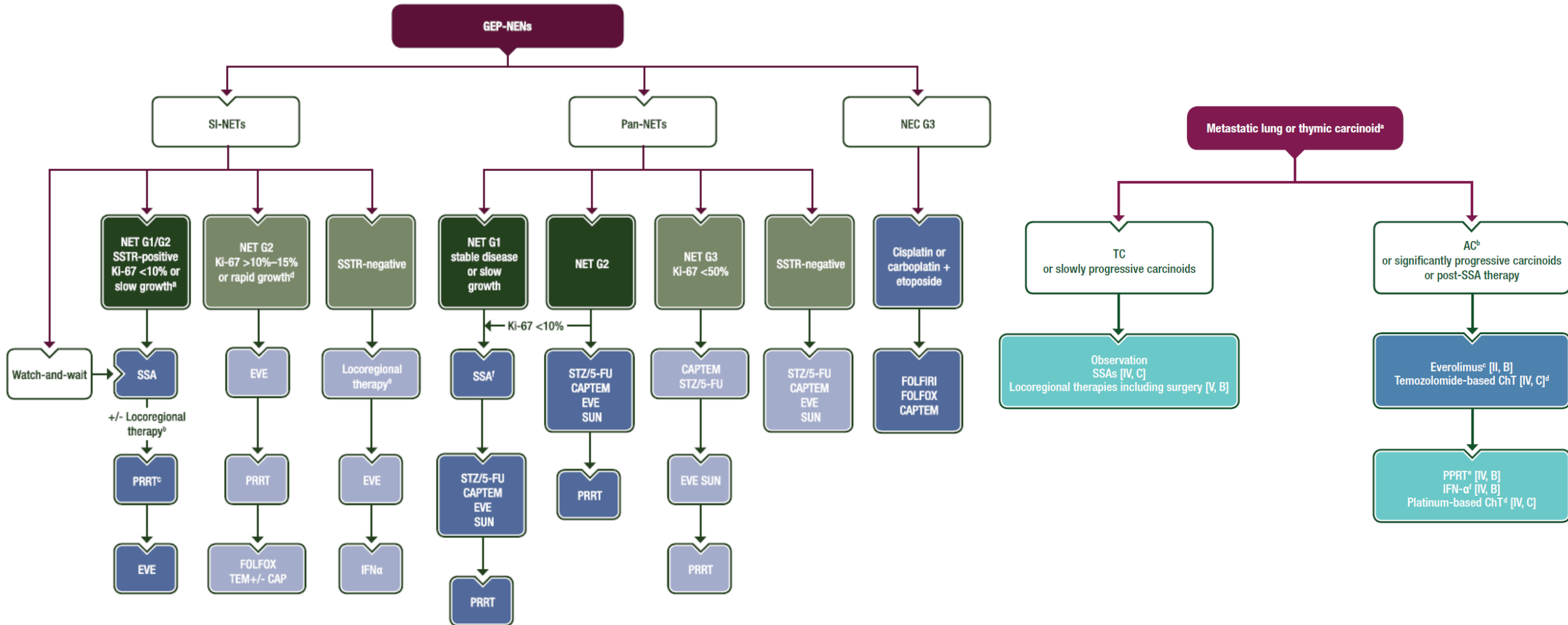
Everolimus pour les TNE bien différenciées

Indication: pour les patients atteints de tumeur neuroendocrine non opérable ou métastatique avec progression de la maladie, avec ou sans sécrétion et quelle que soit la localisation.

- Indication pan TNE métastatique
- Grade 1 et 2
- Débuter sur maladie progressive
- Peu de réponse objective: diminution de 0 à 20%
- Dose de 10 mg par jour
- Traitement préventif de la mucite +++: bicarbonates + corticoïdes à ajouter
- Diminution de doses à 7,5 puis 5 mg
- Surveillance glycémie, dydlipidémie, clairance de la créatinine
- Rare: pneumopathies interstitielles

**Maintenant que l'on comprend comment ça marche,
comment on choisit?**

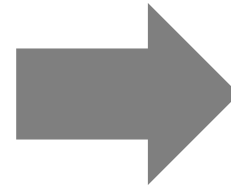
Les recommandations européennes permettent de guider le médecin et la RCP vers le meilleur choix de traitement



La caractérisation clinique guide la décision thérapeutique

Caractérisation en 7 étapes

1. Primitif
2. HISTOLOGIE: caractérisation anatomopathologique précise
3. Stadification
 - TNM, en cas de maladie métastatique: volume tumoral et évolutivité +++
4. Tumeurs endocrines fonctionnelles? Symptomatologie? Sécrétion hormonale?
5. Marqueur biologique de référence: CgA, 5HIAA ...
6. Syndrome de prédisposition : NEM, Li Fraumeni, Lynch, VHL, STB, NF1 ...
7. Scintigraphie de référence : TEP FDOPA, TEP FDG, TEP DOTATOC



RCP RENATEN

TLR/chirurgie

Évolution lente >12 mois
Sd fonctionnel
Risque local
Réponse locale



Primum non nocere

TTT systémiques

Évolution rapide < 6 mois
Risque systémique
Réponse systémique



Ne pas sous traiter

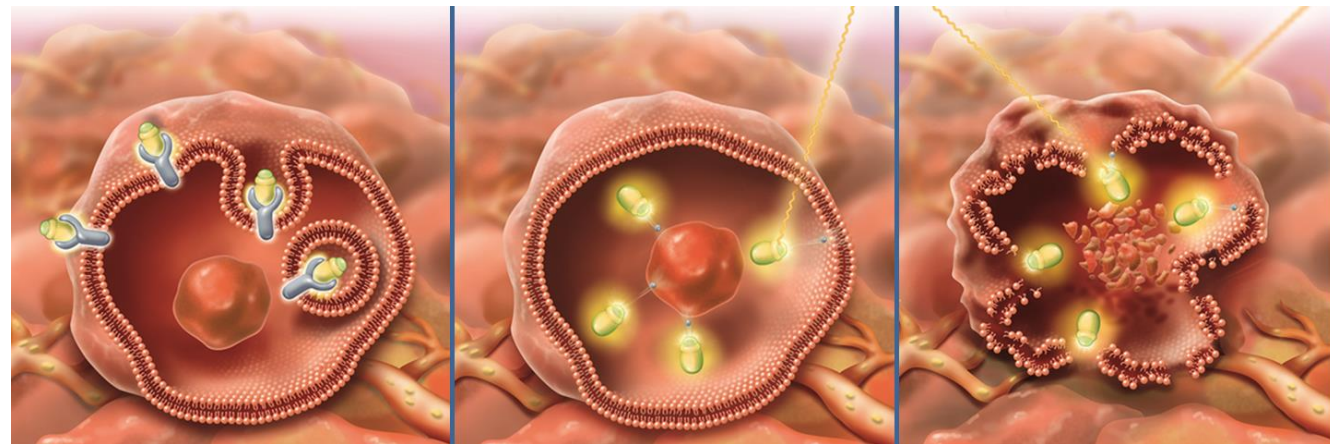
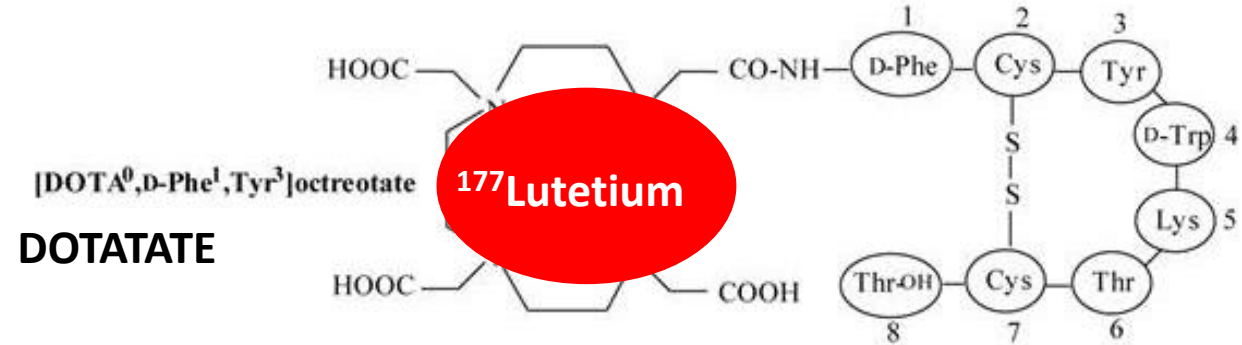
Facteurs prédictifs et théranostiques

Marqueur prédictif : facteur (marqueur) influençant l'effet du traitement et dont l'aptitude à modifier le devenir clinique des patients est démontrée. La démonstration de la valeur prédictive d'un marqueur est équivalente à celle de l'utilité clinique du test diagnostique associé

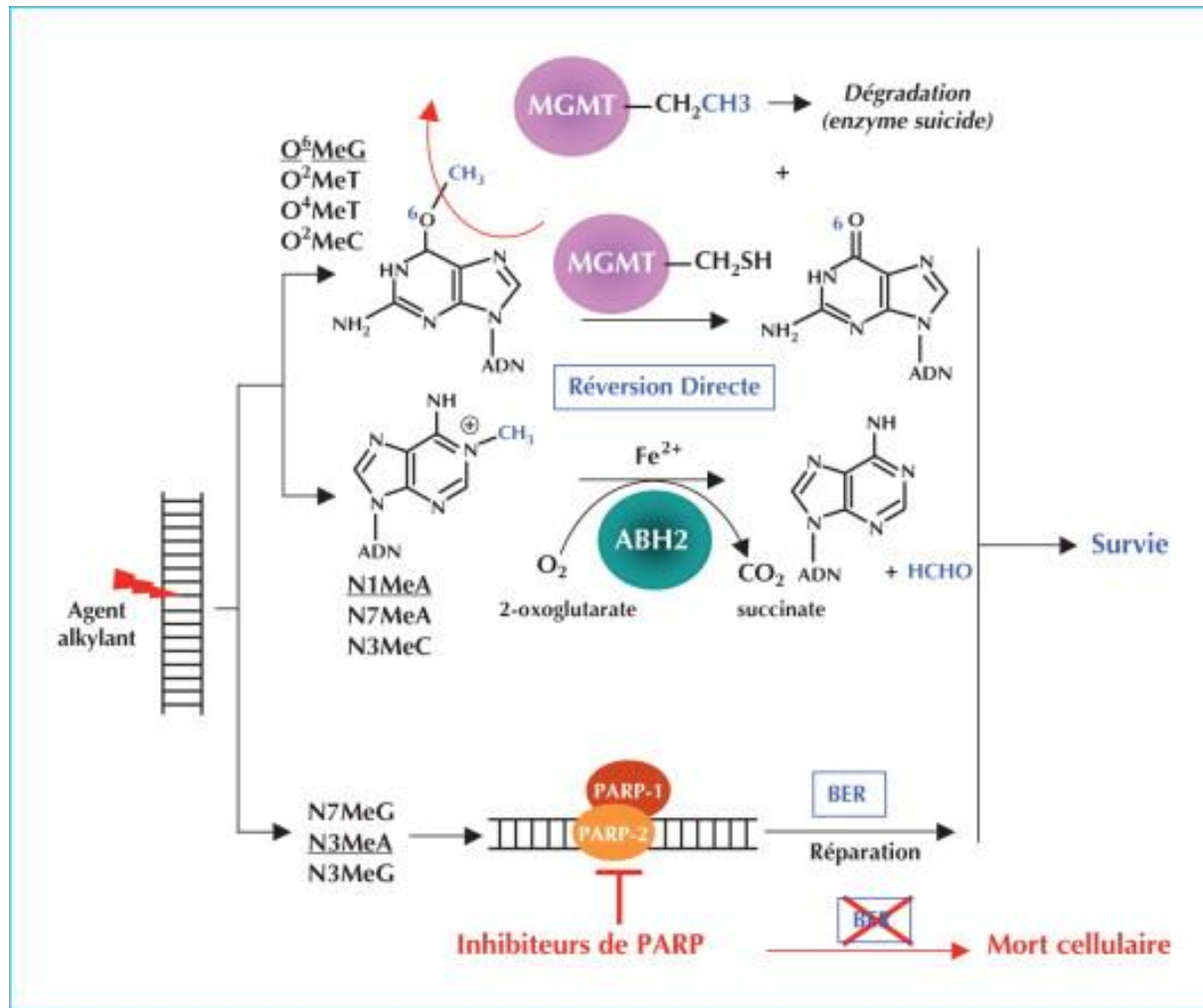
Théranostic (ou théragnostic) : néologisme qui dérive de la contraction des termes « thérapeutique » et « diagnostic » ; c'est l'utilisation d'un test diagnostique, identifiant un marqueur, pour orienter la thérapeutique du patient en fonction de son statut pour le marqueur (statut positif ou négatif pour un marqueur binaire)



La TEP DOTATOC est théranostique



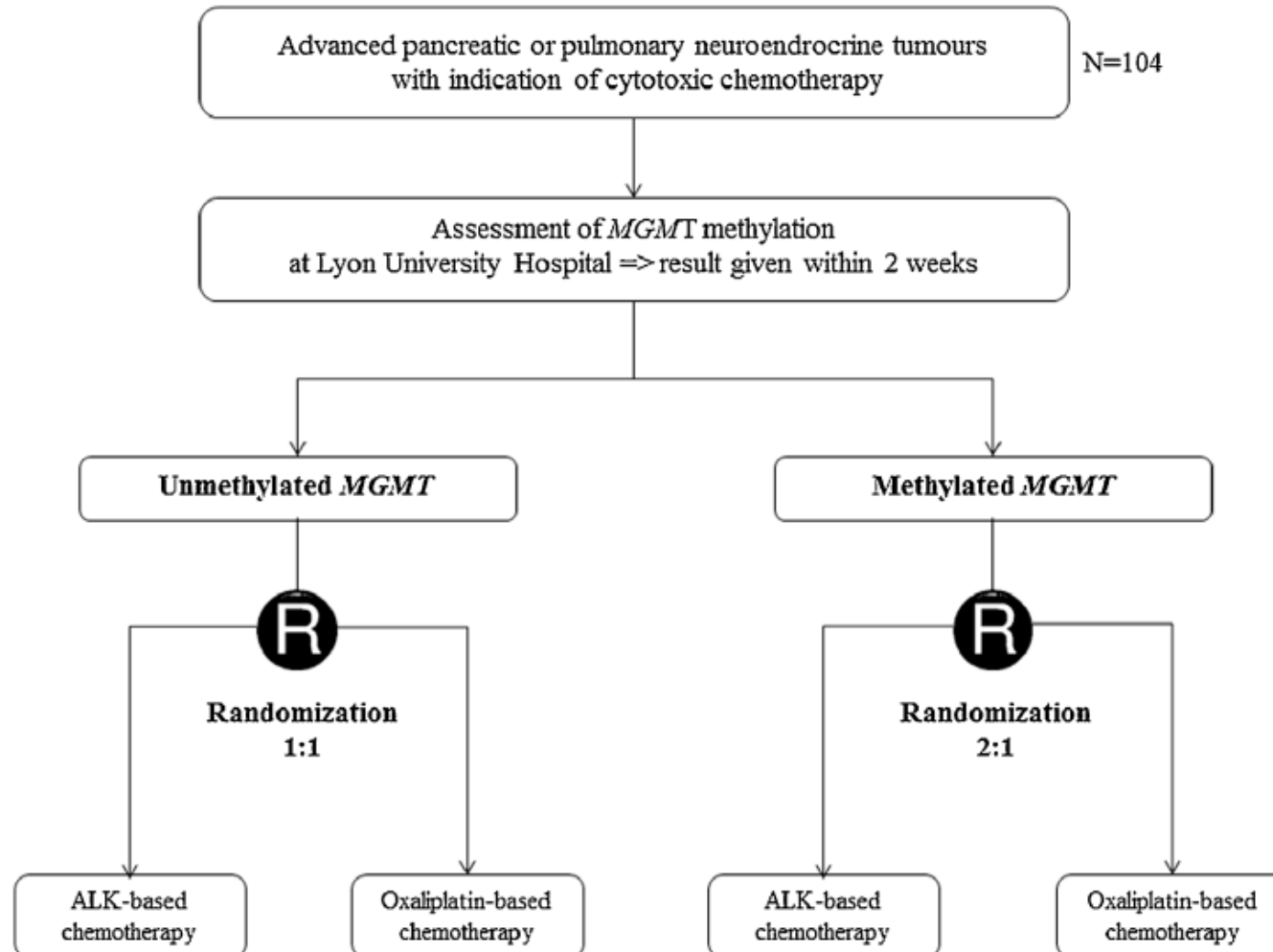
La perte d'expression de la MGMT est un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie aux alkylants



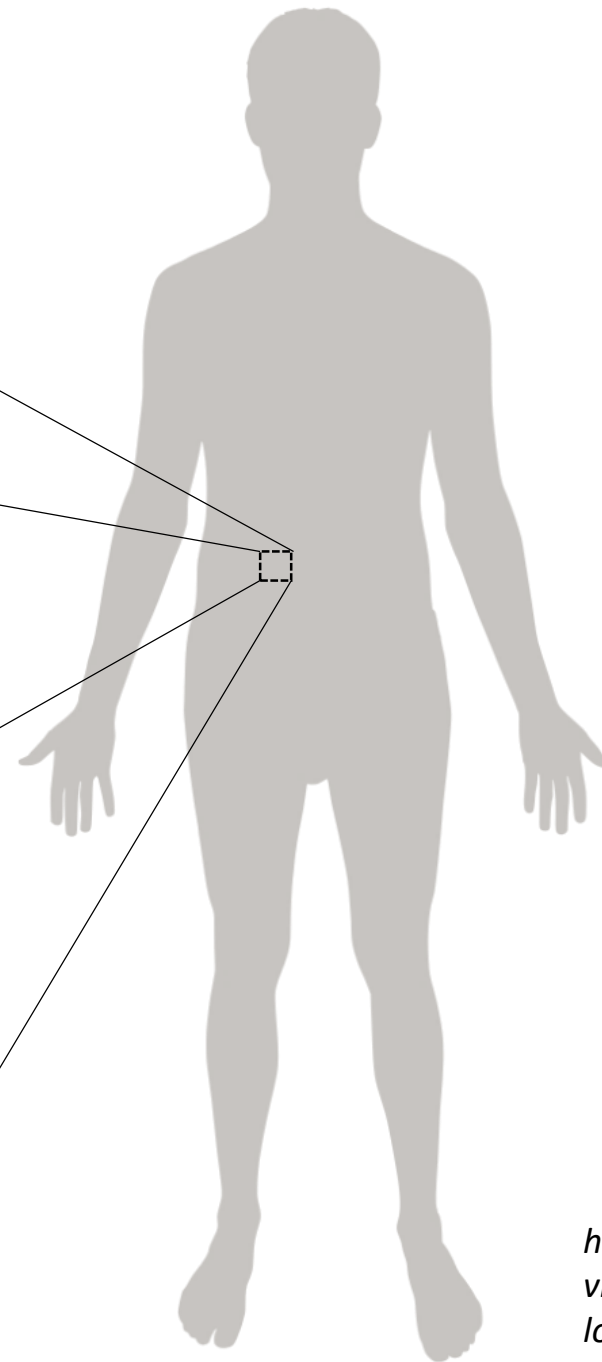
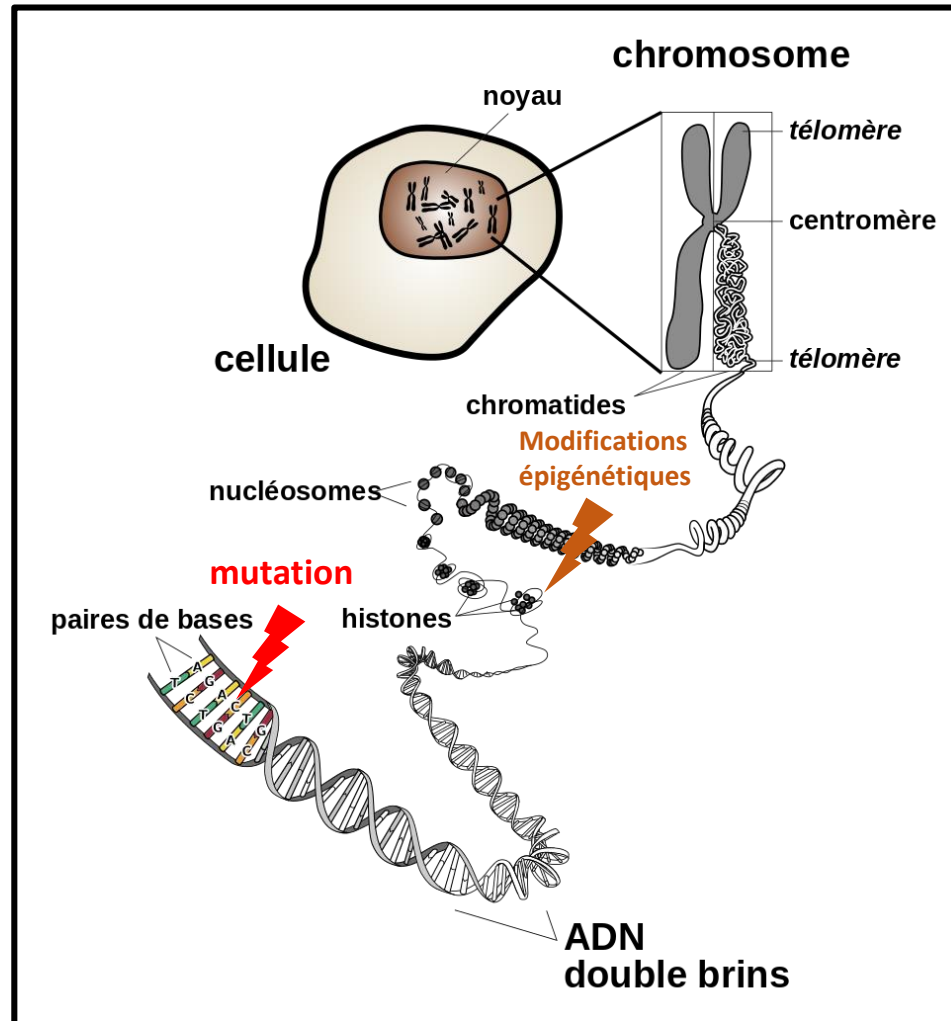
- L'enzyme MGMT va réparer les dommages induits à l'ADN par la chimiothérapie alkylant, diminuant son action
- Si la cellule tumorale n'a pas de MGMT, il n'y aura pas de réparation
- L'absence d'expression de MGMT permet de prédire que la chimiothérapie va probablement fonctionner mieux et plus longtemps

Essai de phase II MGMT-NET:

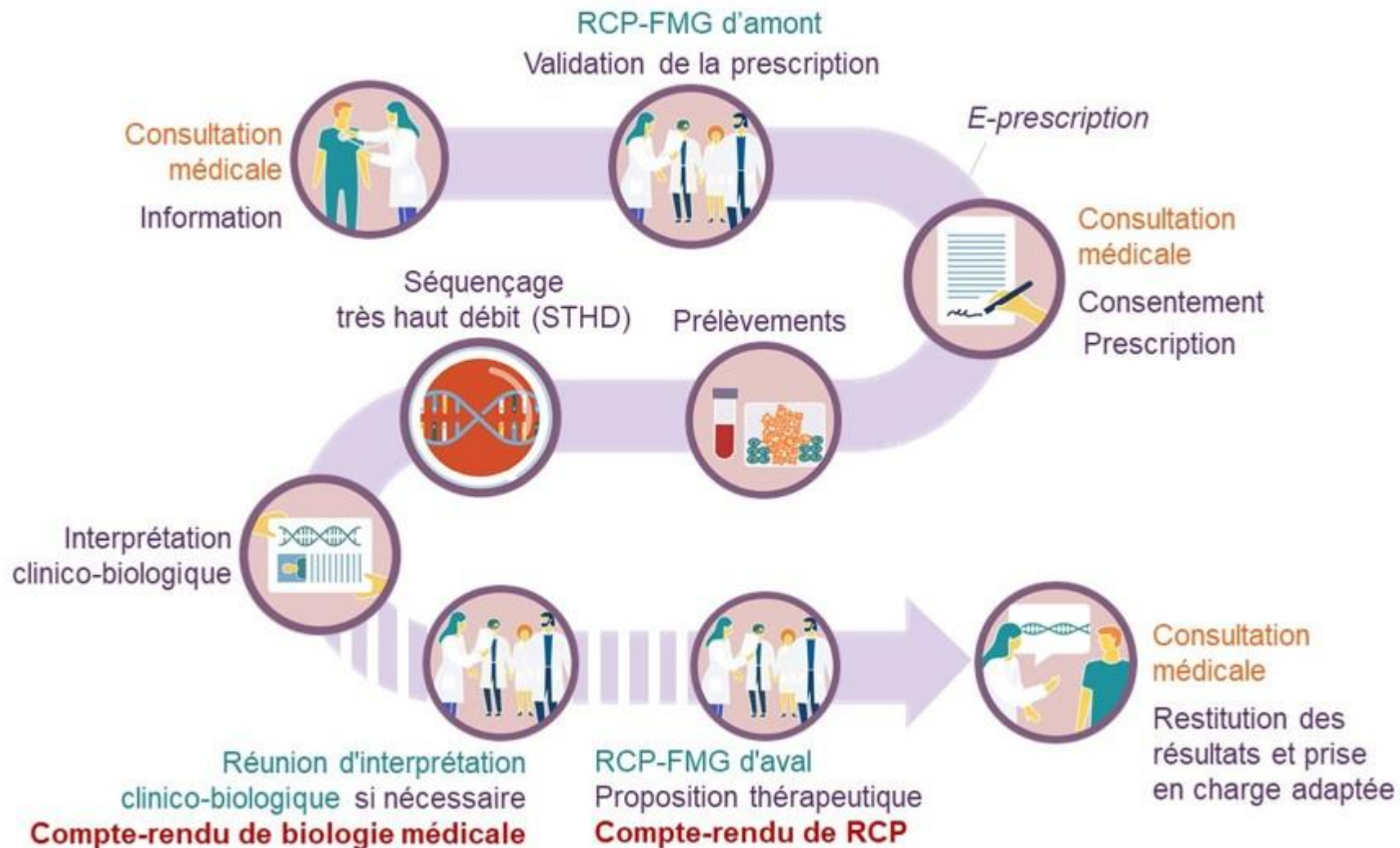
Validation prospective du biomarqueur



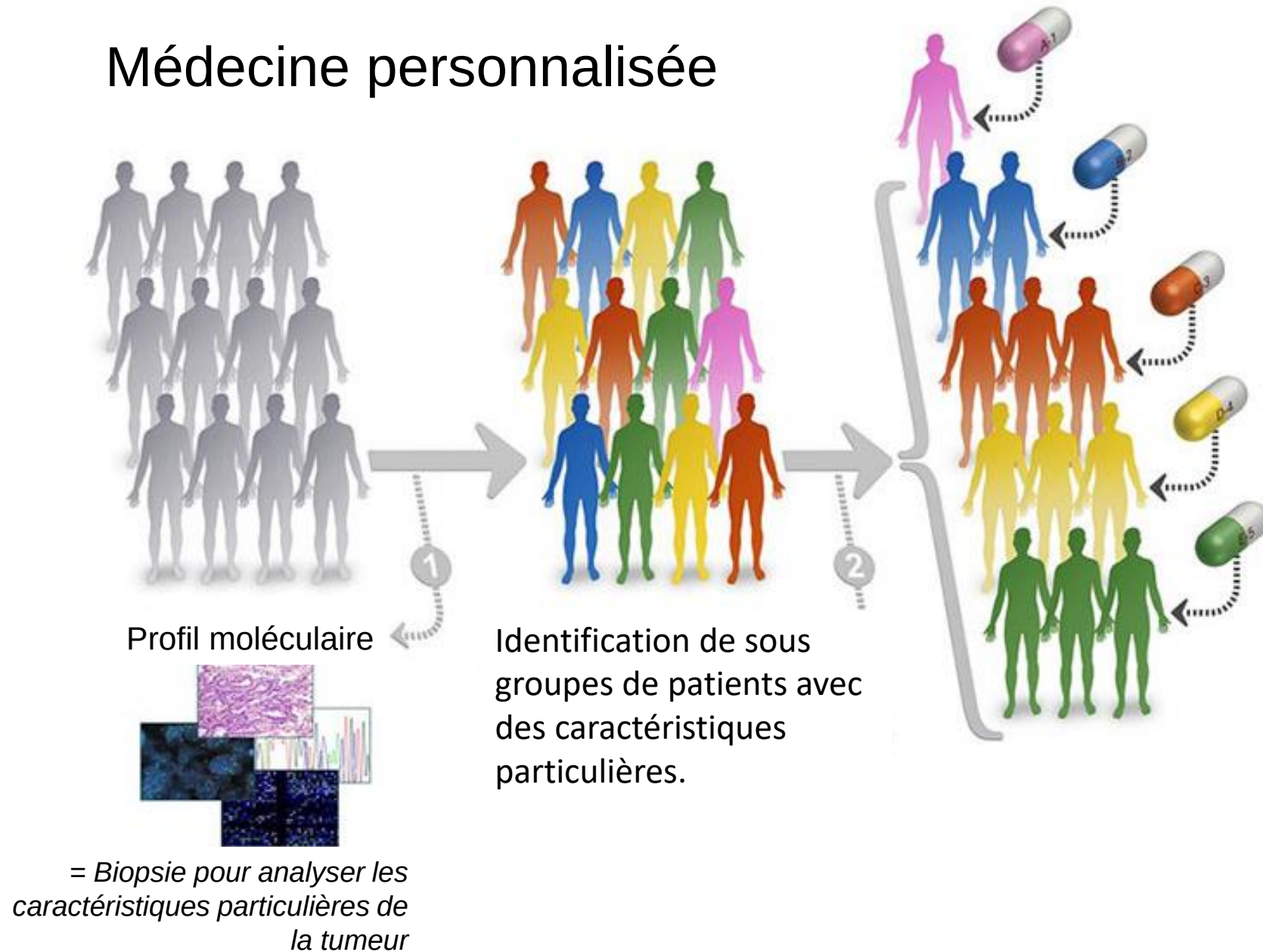
La cellule, le chromosome, l'ADN, la chromatine



Établir le profil moléculaire par séquençage permet de rechercher des cibles thérapeutiques

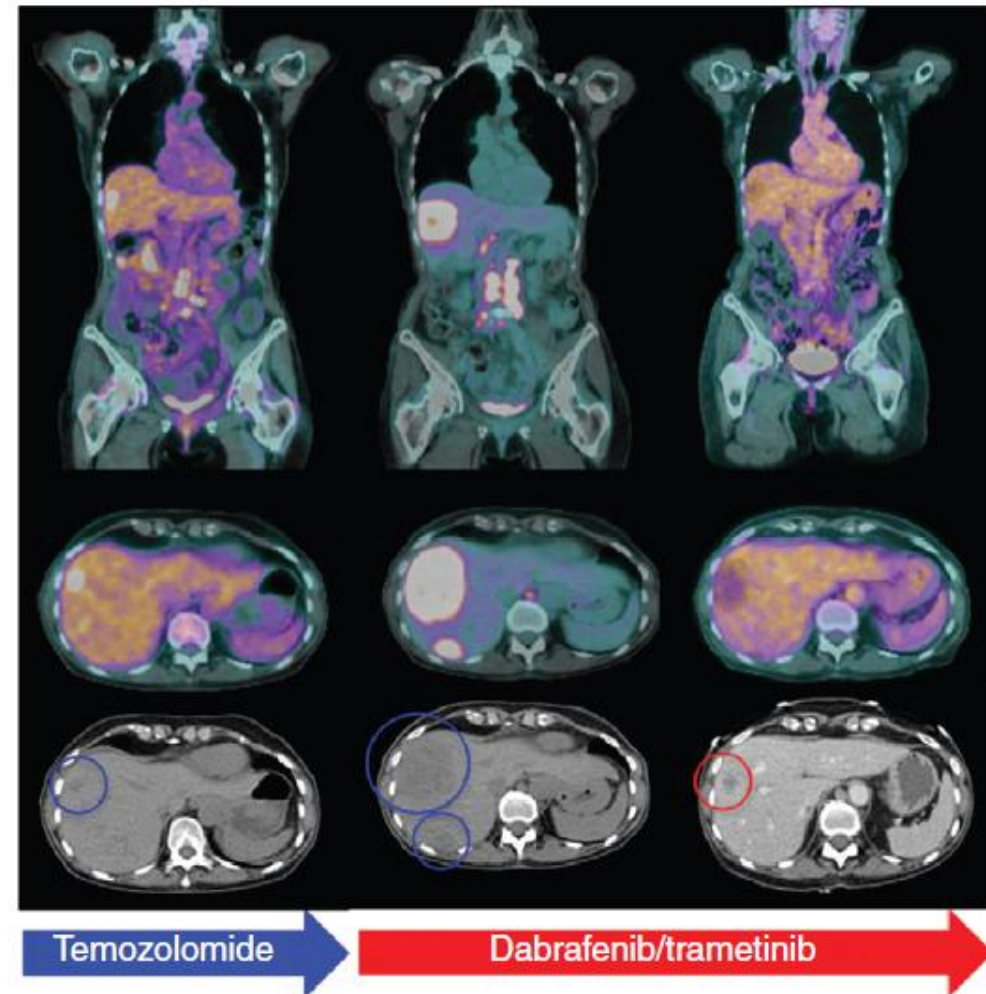
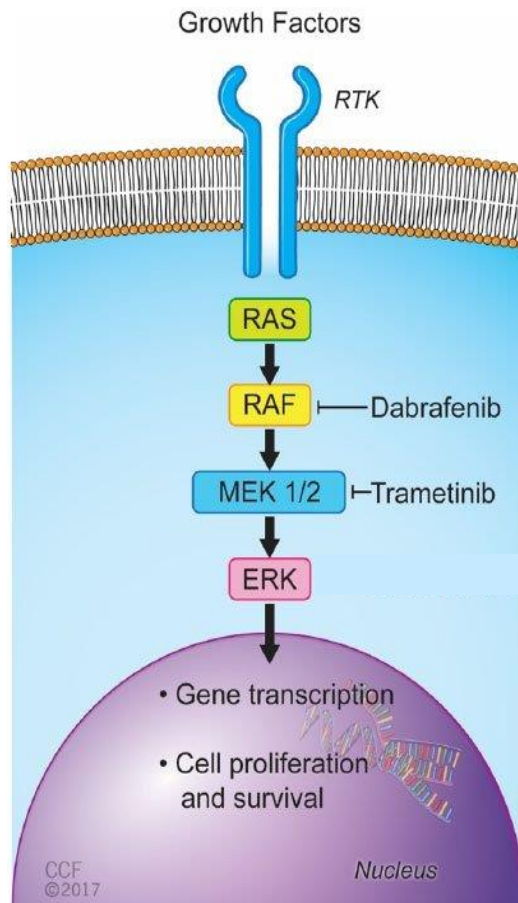


Médecine personnalisée

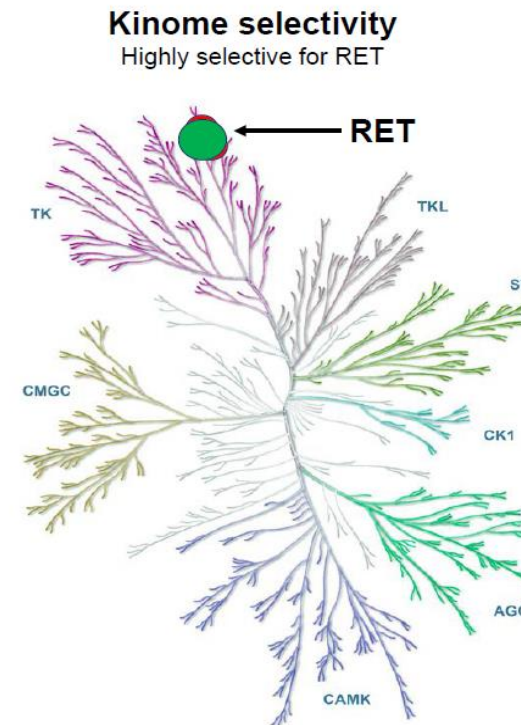
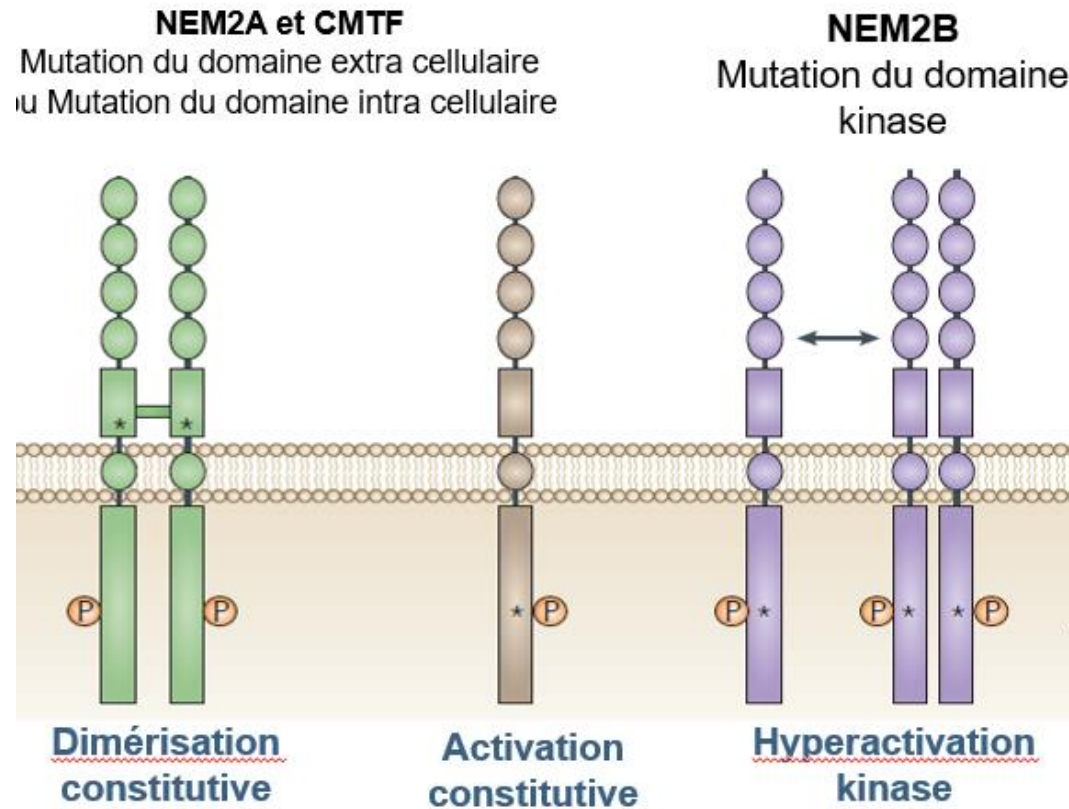


Exemple de médecine personnalisée pour les carcinome neuroendocrines peu différenciés

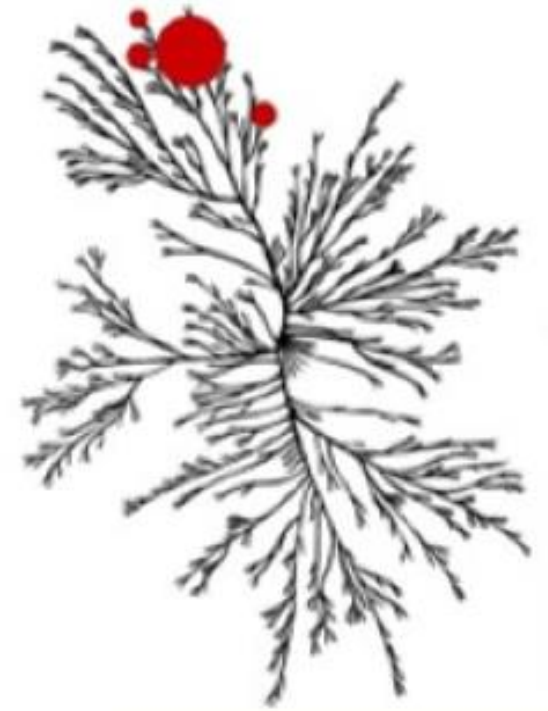
10/109 cas NEN → mutation **BRAF**



Les inhibiteurs sélectifs de RET

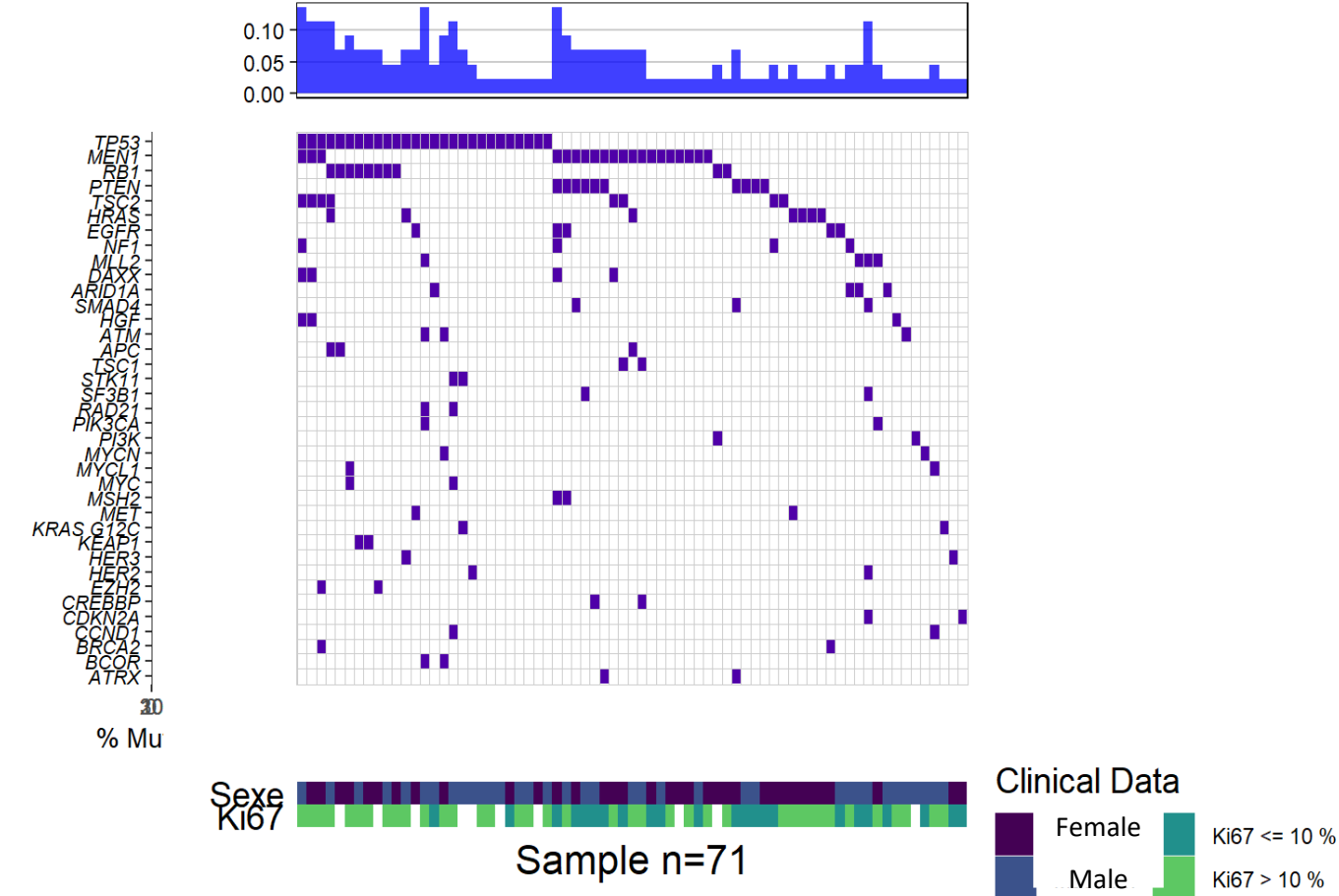


**LOXO 292 =
Selpercatinib**



**BLU 667=
Pralsetinib**

La médecine génomique des néoplasies endocriniennes à GR

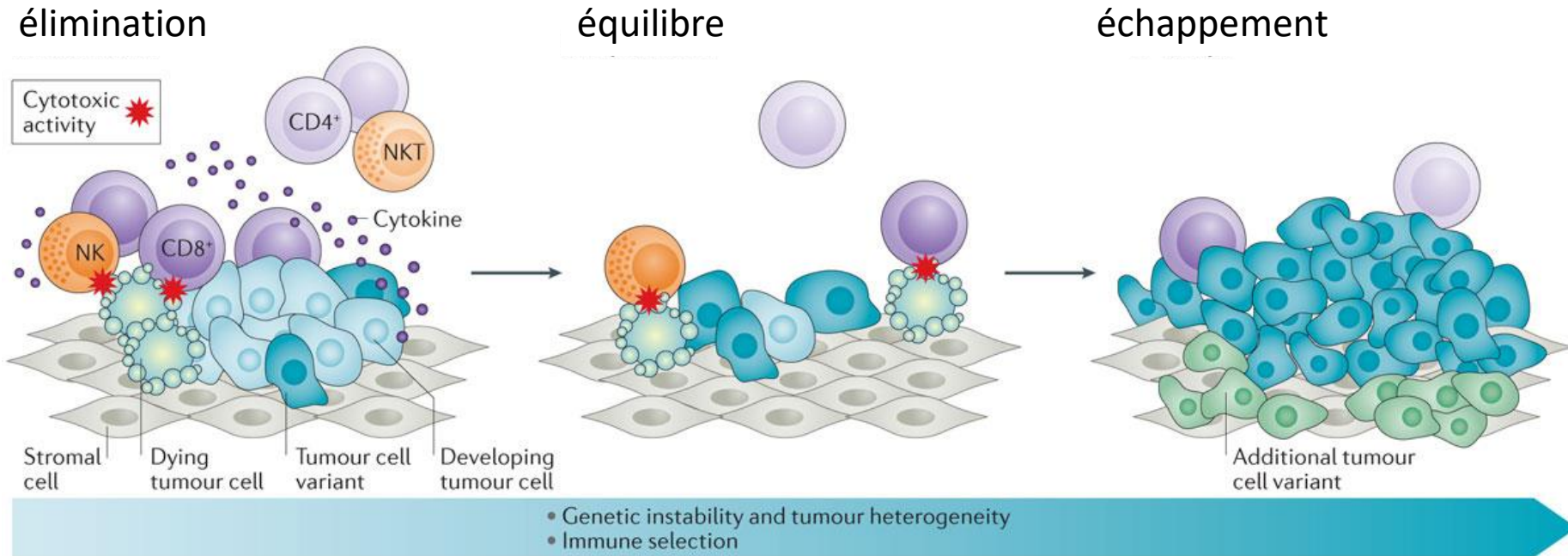


Gene	n	%
TP53	27	(23.7)
MEN1	20	(17.5)
PTEN	10	(8.8)
RB1	10	(8.8)
TSC2	8	(7.0)
HRAS	7	(6.1)
EGFR	5	(4.4)
ARID1A	4	(3.5)
DAXX	4	(3.5)
MLL2	4	(3.5)
NF1	4	(3.5)

Sur les 71 patients, 17% ont reçu un « traitement personnalisé » dont évérolimus pour 10%

Immunité et cancer

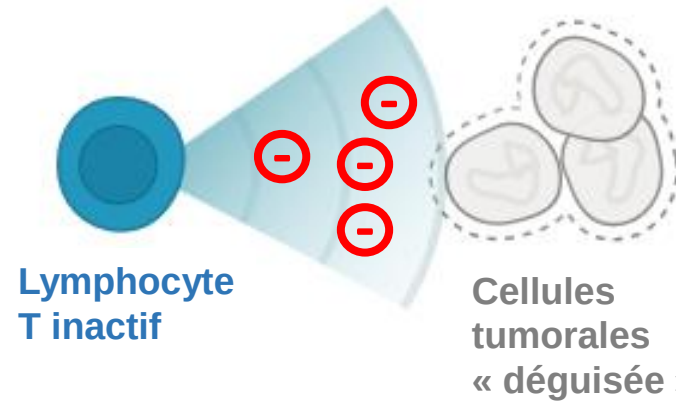
de l'immunosurveillance à l'immunotolérance



Fonctionnement de l'immunothérapie

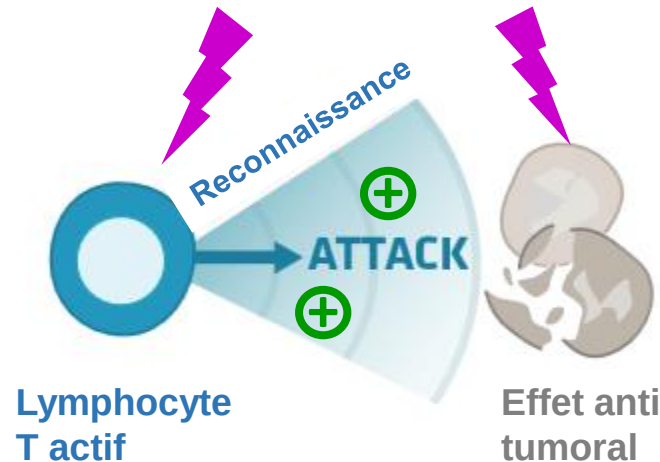


1) Le système immunitaire agit comme un radar pour détecter les cellules anormales (infectées, tumorales...)



2) Les cellules tumorales sont capables d'échapper au système immunitaire

Immunothérapie



Facteur prédictif: charge mutationnelle élevée (rare dans les NNE).

3) L'immunothérapie va « réveiller » le système immunitaire et « révéler » les cellules tumorales pour qu'elles puissent être détruites.

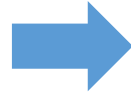
Les caractéristiques de la cellule cancéreuse: une complexité croissante



La recherche clinique est fondamentale pour développer des médicaments innovants

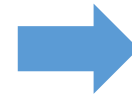
Phase 1:

- Valider le mécanisme d'action
- Quelle est la bonne dose?
- Quels sont les effets secondaires?
- Quels sont les effets du médicament?



Phase 2:

- Evaluer l'efficacité
- Evaluer les effets secondaires



Phase 3:

- Prouver l'intérêt du médicament par rapport aux traitements existants ou au placebo
- Vérifier la fréquence et la nature des effets secondaires



10 à 50 patients

20 à 100 patients

100 à > 1000 patients

Réseau ENODCAN



Merci pour votre attention



