

Mise au point

Thérapies ciblées et immunomodulation dans les tumeurs solides

Targeted therapies and immunomodulation in solid tumours

J. Fayette^{a,b,*}, J.-Y. Blay^{a,b}

^a Service d'oncologie médicale, pavillon E, hôpital Édouard-Herriot, 5, place d'Arsonval, 69003 Lyon, France

^b Unité de recherche Sarcome, centre Léon-Bérard, rue Laennec, 69008 Lyon, France

Disponible sur internet le 30 juin 2006

Résumé

Le développement de l'immunologie a permis une nouvelle approche dans le traitement des cancers. Les stratégies de stimulation du système immunitaire se sont révélées globalement décevantes. En revanche, la technologie des anticorps monoclonaux et du ciblage tumoral a permis des avancées majeures dans les traitements anticancéreux. En premier lieu en perturbant la molécule de surface ciblée qui est indispensable à la biologie de la cellule cancéreuse, mais aussi en stimulant une réponse immunitaire grâce à la cytolysse dépendante des anticorps ou du complément. En pratique clinique de nombreux exemples illustrent cette approche fructueuse : le trastuzumab dans les cancers du sein, le cetuximab ou le bevacizumab dans les cancers colorectaux. Les récepteurs ciblés par les anticorps étant des récepteurs à tyrosine kinase, des inhibiteurs spécifiques ont été mis au point avec également une certaine efficacité. On peut citer les exemples de l'erlotinib dans les cancers pulmonaires, de l'imatinib ou de sunitinib dans les tumeurs stromales gastro-intestinales. De nombreuses autres thérapies ciblées sont actuellement en développement et permettent des espoirs importants pour proposer des traitements toujours plus adaptés.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The development of immunology allowed a new approach in the treatment of cancers. The strategies of stimulation of the immune system appeared overall disappointing. On the other hand, the technology of the monoclonal antibodies and the tumoral targeting allowed major advances in the anti-cancer treatments. Initially by disturbing the targeted molecule of surface which is essential with the biology of the cancerous cell, but also by stimulating an immunizing response thanks to the cytolysis dependent on the antibodies or the complement. In clinical practice many examples illustrate this efficient approach: the trastuzumab in the breast cancers, the cetuximab or the bevacizumab in colorectal cancers. The molecules targeted by the antibodies being tyrosin kinase receptors, specific inhibitors were developed with also a certain efficiency. A few examples: erlotinib in lung cancers, imatinib or sunitinib in the gastrointestinal stromal tumours. Many other targeted therapies are currently under development and allow important hopes to propose treatments increasingly more adapted.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Anticorps ; Inhibiteurs de tyrosine kinase ; Trastuzumab ; Cetuximab ; Bevacizumab ; Erlotinib ; Sunitinib ; Imatinib

Keywords : Antibody ; Tyrosine kinase inhibitor ; Trastuzumab ; Cetuximab ; Bevacizumab ; Erlotinib ; Sunitinib ; Imatinib

1. Introduction

Les cellules cancéreuses expriment à leur surface des antigènes qui peuvent être spécifiques car mutés ou bien normale-

ment non exprimés (seulement au cours du développement embryonnaire par exemple). L'immunothérapie anticancéreuse active exploite ces antigènes spécifiques, mais elle s'est montrée décevante et ne reste plus aujourd'hui utilisée que de façon restreinte dans les mélanomes et les cancers rénaux. Cependant, les cellules tumorales exprimant à leur surface des antigènes tumoraux, ceux-ci peuvent être ciblés par des anticorps monoclonaux spécifiques. Les premiers anticorps d'origine

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jfayette@free.fr (J. Fayette).

Tableau 1
Résultats des différentes molécules en essais cliniques

Molécule	Protocole	Réponses	Survie sans progression	Survie globale
<i>Trastuzumab</i>				
Sein métastatique	Anthracycline ou paclitaxel ± trastuzumab	50 vs 32 %	À deux ans : 85,8 vs 77,4 %	25,1 vs 20,3 mois
Sein adjuvant	Chimioadjuvante puis ± trastuzumab			
<i>Cetuximab</i>				
Colon métastatique réfractaire à l'irinotecan	Cetuximab ± irinotecan	22,9 vs 11 %	4,1 vs 1,5 mois	8,6 vs 6,9 mois (NS)
ORL inopérable	Radiothérapie ± cetuximab			49 vs 29,3 mois
<i>Bevacizumab</i>				
Colon métastatique	Folfiri ± bevacizumab	44,8 vs 34,8 %	10,6 vs 6,2 mois	20,3 vs 15,6 mois
Poumon non épidermoïde avancé	Carboplatine/taxol ± Bevacizumab	27,2 vs 10 %	10,97 vs 6,11 mois	un an : 51,9 vs 43,7 %
Sein métastatique	Paclitaxel ± bevacizumab	28,2 vs 14,2 %		2 ans : 22,1 vs 16,9 %
<i>Erlotinib</i>				
Poumon avancé	Erlotinib seul ou placebo	8,9 vs 0 %		6,7 vs 4,7 mois
Pancréas avancé	Gemcitabine ± erlotinib			6,37 vs 5,91 mois
<i>Sunitinib</i>				
Rein avancé	Sunitinib seul		6,3 vs 1,5 mois	16,4 mois
GIST résistant à l'imatinib	Sunitinib vs placebo			

Tableau 2
Toxicités principales des différentes thérapies ciblées

Molécules	Toxicités les plus fréquentes ou les plus graves
Trastuzumab	Réactions allergiques Insuffisance cardiaque réversible
Cetuximab	Diarrhées Rashs acnéiformes
Bevacizumab	Hémorragies Thromboses Protéinurie Hypertension artérielle
Erlotinib	Diarrhées Rashs acnéiformes
Sunitinib	Mucite Diarrhées Asthénie Décoloration des cheveux

murine se sont révélés décevants car peu efficaces pour induire une réponse dépendante des anticorps et parce que, reconnu comme étrangers, ils induisent une réponse immunitaire contre eux-mêmes. Une nouvelle génération d'anticorps a été mise au point avec des anticorps chimériques ou humanisés qui se sont révélés efficaces en clinique humaine. Ils sont bien tolérés, n'induisent pas ou peu de réponse immunologique et sont capables de déclencher une réponse immune chez les patients. Puis les cibles de ces anticorps étant pour l'essentiel des récepteurs fonctionnels avec une activité tyrosine kinase pour la transmission du signal, des inhibiteurs spécifiques de ces récepteurs ont été mis au point et sont prometteurs. Les Tableaux 1 et 2 résument les résultats cliniques et les toxicités des molécules présentées.

2. Mode d'action des anticorps monoclonaux

Le mode d'action des anticorps monoclonaux est triple. Il est d'abord immunologique avec la cytolysse dépendante des anticorps (ADCC) ou du complément (CDC), et ils perturbent le fonctionnement de la molécule ciblée.

2.1. Mécanisme de lyse cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)

Dans l'ADCC, l'anticorps-médicament se lie sur sa cible à la surface de la cellule tumorale et son domaine Fc recrute une cellule immune effectrice telle un polynucléaire neutrophile, un monocyte/macrophage, un lymphocyte B ou une cellule NK qui va détruire la cellule tumorale par lyse ou phagocytose. Ce mécanisme démontré *in vitro* n'est pas clairement établi *in vivo*. Cependant, la présence de récepteurs Fc fonctionnels sur les cellules effectrices est nécessaire pour une bonne réponse antitumorale chez des modèles animaux [1]. Chez l'homme, des polymorphismes particuliers sont associés à une meilleure réponse immunitaire et il a été montré que chez les patients avec le polymorphisme bon répondeur, les anticorps anti-CD20 étaient plus efficaces [2]. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation d'une quelconque infiltration des tumeurs par des cellules immunologiques en cas d'utilisation d'anticorps.

Pour expliquer l'efficacité clinique que l'on verra plus loin, un modèle a été proposé pour l'ADCC. Dans un premier temps l'anticorps se fixe sur la cellule tumorale et recrute via son fragment Fc une cellule NK dont l'activation permet la libération de granzyme ou de perforines qui lysent la cellule tumorale. Les débris cellulaires tumoraux sont pris en charge par des cellules présentatrices de l'antigène et sont présentés aux lymphocytes B. De cette façon seront produits des anticorps spécifiques de la cellule tumorale par le système immunitaire et les lymphocytes pourront recruter des lymphocytes T spécifiques capables de reconnaître et lyser les cellules cancéreuses portant l'antigène sélectionné.

2.2. Mécanisme de lyse cellulaire dépendante du complément (CDC)

Les anticorps via leur chaîne lourde sont également capables d'activer la voie classique du complément. Même si les IgM sont les plus efficaces pour activer cette voie, elles sont peu

utilisées en clinique car elles diffusent mal à partir des vaisseaux. La cascade du complément aboutit *in fine* à la formation de pores transmembranaires responsables de la lyse de la cellule cible. De plus, certaines protéines de cette cascade ont une activité chemoattractante pour les cellules du système immunitaire comme les cellules NK. Cette activation du complément a été démontrée avec le rituximab dans les lymphomes non hodgkiniens [3].

2.3. Inhibition de la transduction du signal

Le ciblage du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) illustre le blocage fonctionnel par les anticorps monoclonaux. Le lien entre ce récepteur et son ligand, l'EGF, est responsable d'une activation cellulaire avec prolifération, induction de l'angiogénèse et de métastases, d'une résistance à l'apoptose aux chimiothérapies. L'anticorps empêche la fixation du ligand sur son récepteur et prévient la dimérisation du récepteur. Or, cette dimérisation est fondamentale pour la transduction d'un signal activateur. Des études *in vitro*, en l'absence de toute activation immunologique, montrent que le blocage du lien entre l'EGF et son récepteur par un anticorps monoclonal anti-EGFR diminue dramatiquement la croissance tumorale. De même, les anticorps dirigés contre le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) empêchent sa fixation sur son récepteur, le VEGFR, et préviennent ainsi la néovascularisation donc la croissance tumorale.

2.4. Délivrance de cytotoxiques

Les anticorps ciblent les cellules tumorales et permettent donc d'apporter directement à la cellule cancéreuse un agent cytotoxique. Ce concept est illustré par les anticorps dirigés contre le CD20 et couplés à des particules radioactives comme le ^{131}I ou le ^{90}Y . Une phase III a montré des taux de réponse avec ces anticorps radioactifs de 80 % dans les lymphomes non hodgkiniens prétraités contre 34 % pour le rituximab [4].

3. Utilisation des anticorps monoclonaux dans les tumeurs solides

L'arrivée des anticorps monoclonaux en clinique a permis une avancée spectaculaire dans le traitement des cancers. D'abord dans les lymphomes non hodgkiniens avec le rituximab (étudié dans un autre chapitre), puis dans les cancers du sein avec le trastuzumab et les cancers colorectaux avec le cetuximab et le bevacizumab.

3.1. Trastuzumab, anticorps anti-HER2

HER2 est une protéine membranaire de la famille de l'EGFR dont le ligand est inconnu. Son hyperexpression, par un mécanisme d'amplification génique, est observée dans environ 25 % des cancers du sein et est associée à un mauvais pronostic (du moins avant l'apparition du trastuzumab). Une étude chez 469 patientes avec un cancer du sein métastatique surexprimant HER2 a montré que l'ajout du trastuzumab à une

chimiothérapie (à base d'anthracycline chez des patientes non traitées au préalable par chimiothérapie, ou par paclitaxel seul chez des patientes ayant reçu des anthracyclines en traitement adjuvant) augmentait significativement le taux de réponse (50 vs 32 %, $p < 0,001$) et la survie globale (médiane de 25,1 vs 20,3 mois, $p = 0,01$) [5]. Cette étude a mis en évidence la toxicité cardiaque du trastuzumab en particulier en association avec la doxorubicine. Au cours du traitement une surveillance régulière de la fonction ventriculaire gauche est nécessaire et le trastuzumab doit être arrêté en cas de diminution de la fraction d'éjection. Il est important de noter que cette toxicité est réversible et que le trastuzumab peut être repris après normalisation de la fraction d'éjection. Le trastuzumab montre une efficacité non seulement avec le paclitaxel, mais aussi avec le docetaxel [6], la vinorelbine [7] ou le cisplatine [8]. En pratique, les patientes reçoivent habituellement six cycles de chimiothérapie associée au trastuzumab en perfusion hebdomadaire ou toutes les trois semaines, puis un entretien par trastuzumab seul est entrepris jusqu'à progression. On associe alors au trastuzumab une nouvelle chimiothérapie. En situation adjuvante, le trastuzumab a été testé avec succès. Dans une première étude, environ 3500 patientes surexprimant HER2 ont reçu quatre AC (doxorubicine et cyclophosphamide) suivis de quatre paclitaxel ± trastuzumab [9]. Dans le bras trastuzumab, celui-ci était poursuivi un an. Avec un suivi médian de deux ans, la survie sans progression est de 75 vs 87 % à trois ans en faveur du trastuzumab et de 67 vs 85 % à quatre ans (hazard ratio HR = 0,48, $p = 3.10^{-12}$). La survie globale à quatre ans est de 87 vs 91 % (HR = 0,67, $p = 0,015$). Cependant, la toxicité cardiaque est augmentée avec le trastuzumab et atteint 4 contre 0,6 %. Dans une deuxième étude, 5090 patientes après chimiothérapie adjuvante étaient soit surveillées, soit recevaient le trastuzumab toutes les trois semaines pendant un ou deux ans [10]. Une analyse sur 1694 patientes retrouve une survie sans progression à deux ans de 77,4 % dans le bras observation vs 85,8 % avec le trastuzumab (HR = 0,54 [0,43–0,67], $p < 0,0001$). Les données sur la durée optimale du trastuzumab (un vs deux ans) sont en attente. Au final, aussi bien en situation métastatique qu'adjuvante, la surexpression de HER2 pourrait devenir, grâce au trastuzumab, un facteur de bon pronostic.

3.2. Cetuximab, anticorps anti-EGFR (HER1)

L'EGFR est surexprimé dans de nombreuses tumeurs comme les cancers bronchiques non à petites cellules, les cancers colorectaux, les cancers ORL ou de la prostate. Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre l'EGFR. Dans les cancers colorectaux réfractaires à l'irinotecan, l'ajout du cetuximab restaure une sensibilité à la chimiothérapie. Une étude a inclus 311 patients avec un cancer colorectal métastatique progressif sous irinotecan ou dans les trois mois après une chimiothérapie par irinotecan. Les patients recevaient du cetuximab seul ou en association avec de l'irinotecan. Avec le cetuximab seul, le taux de réponse est de 11 contre 22,9 % ($p = 0,007$) pour l'association. Le temps à progression est significativement allongé (de 1,5 à 4,1 mois,

$p < 0,001$), mais la survie globale n'est pas significativement augmentée (de 6,9 à 8,6 mois, $p = 0,48$) [11]. Il est important de noter qu'il n'a pas été mis en évidence de différence de réponse selon l'intensité d'expression de l'EGFR. Des tumeurs ne l'exprimant pas en immunohistochimie peuvent même répondre. Ce point doit nous faire réfléchir quand à la pertinence de la détection de la cible. Les techniques standards d'immunohistochimie sont probablement prises en défaut et soit les sites antigéniques sont détruits lors de la fixation, soit ce qui importe c'est l'état d'activation de l'EGFR, donc sa phosphorylation, et les techniques actuelles ne permettent pas de détecter en routine des molécules phosphorylées. Les toxicités observées avec le cetuximab sont relativement importantes avec des diarrhées et des rashes cutanés acnéiformes qui peuvent être sévères.

Le cetuximab a également montré une efficacité importante dans les cancers des voies aérodigestives supérieures. Une étude a inclus 424 patients inopérables pour recevoir une radiothérapie seule ou associée au cetuximab [12]. L'anticorps a permis d'augmenter nettement le contrôle régional (24,4 contre 14,9 mois, HR = 0,68, $p = 0,005$) et la survie globale (médiane de 49 contre 29,3 mois, HR = 0,74, $p = 0,03$). On retrouve la toxicité déjà observée pour les cancers colorectaux.

3.3. Bevacizumab, anticorps anti-VEGF

Le bevacizumab ne cible pas la cellule tumorale mais une molécule soluble, le VEGF. Celui-ci se lie au VEGFR sur les cellules endothéliales pour stimuler la néovascularisation indispensable à la croissance tumorale. Le bevacizumab a montré une très grande efficacité dans un grand nombre de cancers. On verra les exemples des cancers colorectaux, bronchiques et mammaires. Cependant, sa toxicité n'est pas négligeable. Les risques majeurs sont les risques hémorragiques et thrombotiques qui sont responsables de nombreux décès toxiques. Il est important de signaler qu'une perfusion de bevacizumab fait contre-indiquer une intervention chirurgicale dans les six semaines suivantes (la demi-vie d'un anticorps est de l'ordre de trois semaines) du fait des risques hémorragiques. Les autres toxicités sont l'hypertension artérielle et la protéinurie.

3.3.1. Cancer colorectal

Dans le cancer colorectal métastatique, un essai de phase III randomisé a testé le bevacizumab (5 mg/kg toutes les deux semaines) contre placebo en combinaison avec l'irinotecan, le 5-FU et l'acide folinique (IFL) en première ligne chez 813 patients. L'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie a significativement augmenté la survie médiane (20,3 vs 15,6 mois ; $p = 0,00003$), la survie sans progression (10,6 vs 6,2 mois ; $p < 0,00001$), le taux de réponses (44,8 vs 34,8 % ; $p = 0,004$) et la durée de réponse (10,4 vs 7,1 mois ; $p = 0,001$) par rapport à la chimiothérapie associée au placebo [13]. Tous les patients bénéficient du bevacizumab : chez les non répondeurs au traitement, le hazard ratio (HR) en survie sans progression était à 0,63 [95 % IC 0,49–0,80] et en survie globale à 0,76 [0,60–0,96] en faveur du groupe recevant l'anticorps [14]. Une étude qui regroupe trois essais incluant environ

500 patients a montré en première ligne que le bénéfice du bevacizumab reste important en combinaison avec une chimiothérapie de type 5-FU et acide folinique : la survie sans progression est de 8,8 contre 5,6 mois (HR = 0,63 ; $p = 0,0001$) [15]. En revanche, l'efficacité du bevacizumab semble diminuer si le médicament est introduit trop tardivement dans l'histoire de la maladie, le rôle du VEGF étant important à un stade précoce. Cependant, il reste efficace en deuxième ligne. Chez des patients prétraités par irinotecan, en association avec le folfox4 (oxaliplatine et 5-FU), il augmente les taux de réponse de 9,2 à 21,8 %, la survie sans progression de 5,5 à 7,4 mois (HR = 0,64 ; $p = 0,0001$) et la survie globale de 10,7 à 12,5 mois (HR = 0,76 ; $p = 0,0018$) [16].

3.3.2. Cancers bronchiques

Pour les cancers bronchiques, dans une première étude de phase II randomisée, 99 patients en première ligne ont reçu toutes les trois semaines le doublet carboplatine/paclitaxel seul ou associé au bevacizumab selon deux doses [17]. L'efficacité était prometteuse avec le schéma bevacizumab 15 mg/kg. Cependant, les hémorragies ont constitué un effet secondaire limitant. Des hémoptysies sont survenues en cas de cancer épidermoïde, de nécrose tumorale, d'excavation ou de tumeur à proximité des gros vaisseaux. Finalement les patients avec un adénocarcinome constituent la meilleure population pour ce traitement. La phase III a donc inclus 878 patients avec un cancer bronchique non épidermoïde qui ont reçu l'association carboplatine–paclitaxel ± bevacizumab [18]. On retrouve la toxicité habituelle importante du bevacizumab avec huit décès dus au traitement dans le bras bevacizumab contre deux dans le bras placebo. Le taux de réponse est de 10 vs 27,2 % (le faible taux de la chimiothérapie seule est une critique de l'étude), avec une survie à un an de 43,7 vs 51,9 % et à deux ans de 16,9 vs 22,1 % (HR = 0,77, $p = 0,007$).

3.3.3. Cancers du sein

Dans le cancer du sein, une étude de phase III chez 462 patientes avec un cancer métastatique en deuxième ou troisième ligne n'a pas montré de réel bénéfice à ajouter le bevacizumab à la capécitabine. En effet, si les taux de réponses sont augmentés de 9,1 à 19,8 % ($p = 0,001$), il n'y a pas d'amélioration de la durée de réponse ou de la survie (qui passe de 14,5 à 15,1 mois, non significatif) [19]. La tolérance était bonne, la seule différence en termes de toxicité concerne l'hypertension artérielle (17,9 vs 0,5 %). En revanche, le bevacizumab est efficace à un stade plus précoce de la maladie. En première ligne métastatique, une phase III avec 715 patientes a testé le paclitaxel hebdomadaire ± bevacizumab. Les patientes HER2+ devaient avoir reçu du trastuzumab. Les résultats sont en faveur du bevacizumab avec des taux de réponse augmentés de 14,2 à 28,2 % ($p < 0,0001$), une PFS qui passe de 6,11 à 10,97 mois (HR = 0,48 [0,40–0,62], $p < 0,001$), et une survie allongée (mais les données sont très préliminaires) avec un HR de 0,674 [0,495–0,917]. La critique majeure de cette étude est le faible taux de réponse du paclitaxel seul (présentation orale ASCO 2005).

4. Inhibiteurs de tyrosine kinase

Dans la mesure où bon nombre d'anticorps utilisés dans les traitements des tumeurs solides ciblent des récepteurs à tyrosine kinase, des inhibiteurs spécifiques de ces molécules ont été développés avec une certaine efficacité. S'ils sont bien sûr inefficaces pour induire une réponse immunitaire ils ont l'avantage d'avoir un spectre inhibiteur plus large que les anticorps qui ne ciblent qu'une seule molécule. En effet, les voies de transduction du signal sont souvent multiples et impliquent de nombreux récepteurs à tyrosine kinase. Ces inhibiteurs bloquent donc simultanément plusieurs voies. Montrons des exemples d'efficacité des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant entre autre EGFR ou VEGFR.

4.1. Ciblage de EGFR

Le gefitinib et l'erlotinib inhibent le lien de l'ATP sur l'EGFR et bloquent donc la transmission du signal. Ils ont été approuvés aux États-Unis dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules prétraités. Le gefitinib entraîne 11 à 19 % de réponses partielles dans deux études de phase II mais ne montre pas en phase III d'amélioration de la survie globale [20]. De ce fait, il n'est pas autorisé en Europe contrairement à l'erlotinib qui lui en revanche montre en phase III un taux de réponse de 8,9 % chez ces patients prétraités et une amélioration significative de la survie sans progression et de la survie globale (6,7 vs 4,7 mois ; HR = 0,70 $p < 0,001$) [21]. Les meilleurs résultats cliniques sont obtenus pour les adénocarcinomes, les asiatiques, les femmes et ceux qui n'ont jamais fumé. Il a été montré que certaines mutations dans le gène de l'EGFR étaient corrélées à une meilleure réponse [22]. En revanche, le taux d'expression de l'EGFR ici aussi n'est pas associé à une meilleure réponse. Comme pour le cetuximab, les toxicités sont essentiellement des diarrhées et des rashs acnéiformes. En première ligne, l'ajout de ces inhibiteurs de l'EGFR à une chimiothérapie n'a pas montré d'intérêt. En revanche, en monothérapie pour des populations sélectionnées (adénocarcinomes, asiatiques, non-fumeurs), les taux de réponse en premières lignes en phase II sont de 55 à 61 % avec le gefitinib ou l'erlotinib [23,24].

Dans les cancers du pancréas l'erlotinib a pour la première fois depuis bien longtemps permis d'obtenir un avantage significatif en survie. En phase III, 569 patients ont reçu de la gemcitabine ± erlotinib. La survie globale augmente de 5,91 à 6,37 mois (HR=0,81 [0,67–0,97], $p = 0,025$) et la survie à un an de 17 à 24 % [25].

4.2. Ciblage du VEGFR

Un des exemples les plus aboutis du ciblage du VEGFR par un inhibiteur de tyrosine kinase est représenté par le sunitinib. Il inhibe le VEGFR2, le PDGFR (récepteur du facteur de croissance plaquettaire), c-kit et FLT3, et à une plus forte concentration le FGFR1 (récepteur du facteur de croissance des fibroblastes). Il est administré, comme tous les inhibiteurs de tyrosine kinase, par voie orale. Il a montré une grande effica-

cité dans les cancers du rein où actuellement en phase métastatique les chimiothérapies sont décevantes. Dans deux phases II chez 63 et 106 patients atteints d'un cancer rénal métastatique après échec d'un traitement par cytokine (IL-2 ou IFN α), il a donné des réponses de 40 et 39 %, des stabilisations de 28 et 23 %, et une survie de 16,4 mois dans le premier essai (le deuxième manque encore de recul). Les effets secondaires sont essentiellement l'asthénie (38 et 22 %), les diarrhées, les nausées et les mucites [26]. Une phase III est en cours comparant en première ligne le sunitinib et l'IFN α .

Le sunitinib a aussi une activité clinique chez des patients avec une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) résistante à l'imatinib. L'imatinib est le premier inhibiteur de tyrosine kinase utilisé avec succès dans les tumeurs solides. Il a transformé la prise en charge des GIST puisque pour ces tumeurs chimiorésistantes, la médiane de survie est passée de six mois environ à plusieurs années [27]. Après échec de l'imatinib, 98 patients (92 évaluable) ont reçu du sunitinib : 7 (8 %) réponses partielles et 53 (58 %) stabilisations ont été observées [28]. L'étude a été actualisée au bout d'un an : 26 patients sont toujours sous sunitinib avec une maladie non évolutive [29]. Les premiers résultats de la phase III comparant le sunitinib contre placebo montrent un temps à progression de 6,3 [3,7–7,6] vs 1,5 mois [1,0–2,3], soit un HR de 0,335 ($p < 0,00001$) [30]. À propos de l'imatinib, il est important de signaler que si l'activité clinique est liée à l'inhibition de Kit en empêchant sa phosphorylation, il a été montré qu'il agissait aussi en tant que médiateur de l'immunité. En effet, alors qu'il est inefficace sur des lignées tumorales in vitro, il est efficace in vivo. Cette efficacité est liée à l'activation des cellules dendritiques qui produisent alors de l'IFN γ et stimulent les cellules NK [31].

5. Conclusion

Si l'immunothérapie en tant que traitement actif contre les cancers a été décevante jusqu'à présent, les outils de l'immunologie, à savoir les anticorps monoclonaux ont montré un intérêt majeur avec des avancées significatives en termes de survie chez des patients métastatiques et depuis peu en termes de guérison possible avec l'utilisation du trastuzumab en traitement adjuvant des cancers du sein surexprimant HER2. Les cibles actuelles seront probablement diversifiées à l'avenir. On a actuellement en cours de développement des anticorps ciblant les récepteurs Trail (ligand de type TNF induisant l'apoptose) qui induisent l'apoptose des cellules cancéreuses [32]. Le but ici n'est pas d'inhiber une fonction mais au contraire de la stimuler. Les progrès de l'immunologie permettent également d'envisager l'utilisation d'anticorps modulant la réponse immune. Cela est illustré par des anticorps dirigés contre le CTLA4 (molécule qui inhibe l'activation des lymphocytes T cytotoxiques) qui ont montré la possibilité d'induire des régressions tumorales [33]. Les cibles déterminées peuvent aussi être bloquées par de petites molécules. L'arsenal thérapeutique des cancers s'élargit donc avec l'apparition des thérapies ciblées qui permettent de proposer aux patients des traitements toujours plus adaptés au profil de leur tumeur.

Références

- [1] Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000;6:443–6.
- [2] Cartron G, Dacheux L, Salles G, Solal-Celigny P, Bardos P, Colombat P, et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood* 2002;99:754–8.
- [3] Di Gaetano N, Cittera E, Nota R, Vecchi A, Grieco V, Scanziani E, et al. Complement activation determines the therapeutic activity of rituximab in vivo. *J Immunol* 2003;171:1581–7.
- [4] Gordon LI, Witzig T, Molina A, Czuczman M, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy produces high response rates and durable remissions in patients with previously treated B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma* 2004;5:98–101.
- [5] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92.
- [6] Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265–74.
- [7] Papaldo P, Fabi A, Ferretti G, Mottolese M, Cianciulli AM, Di Cocco B, et al. A phase II study on metastatic breast cancer patients treated with weekly vinorelbine with or without trastuzumab according to HER2 expression: changing the natural history of HER2-positive disease. *Ann Oncol* 2006;17:630–6.
- [8] Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, Weber BL, Baselga JM, Tripathy D, et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p185HER2/neu monoclonal antibody plus cisplatin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998;16:2659–71.
- [9] Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr. CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
- [10] Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659–72.
- [11] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337–45.
- [12] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567–78.
- [13] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
- [14] Mass RD, Sarkar S, Holden SN, Hurwitz H. Clinical benefit from bevacizumab (BV) in responding (R) and non-responding (NR) patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23 (Abstract 3514).
- [15] Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland ES, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3706–12.
- [16] Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23 (Abstract 2).
- [17] Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184–91.
- [18] Sandler AB, Gray R, Brahmer J, Dowlati A, Schiller JH, Perry MC, et al. Randomized phase II/III Trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC # 704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial - E4599. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23 (Abstract 4).
- [19] Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:792–9.
- [20] Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch Jr. TJ, Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2149–58.
- [21] Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123–32.
- [22] Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129–39.
- [23] Giaccone G, Lechevalier T, Thatcher N, Smit E, Janmaat M, Rodriguez J, et al. A phase II study of Erlotinib as first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23 (Abstract 7073).
- [24] Lee DH, Han JY, Lee HG, Lee JJ, Lee EK, Kim HY, et al. A Phase 2 study of gefitinib as a first-line therapy of advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung in lifetime non-smokers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23 (Abstract 7072).
- [25] Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht J, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23 (Abstract 1).
- [26] Motzer RJ, Rini BI, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, et al. Phase 2 trials of SU11248 show antitumor activity in second-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23 (Abstract 4508).
- [27] Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, et al. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST consensus conference of 20–21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005;16:566–78.
- [28] Demetri GD, Desai J, Fletcher JA, Morgan JA, Fletcher CDM, Kazanovicz A, et al. SU11248, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, can overcome imatinib (IM) resistance caused by diverse genomic mechanisms in patients (pts) with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22 (Abstract 3001).
- [29] Maki RG, Fletcher JA, Heinrich MC, Morgan JA, George S, Desai J, et al. Results from a continuation trial of SU11248 in patients (pts) with imatinib (IM)-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23 (Abstract 9011).
- [30] Demetri GD, van Oosterom AT, Blackstein M, Garrett C, Shah M, Heinrich M, et al. Phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of SU11248 in patients (pts) following failure of imatinib for metastatic GIST. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23 (Abstract 4000).
- [31] Borg C, Terme M, Taieb J, Menard C, Flament C, Robert C, et al. Novel mode of action of c-kit tyrosine kinase inhibitors leading to NK cell-dependent antitumor effects. *J Clin Invest* 2004;114:379–88.
- [32] Pukac L, Kanakaraj P, Humphreys R, Alderson R, Bloom M, Sung C, et al. HGS-ETRI, a fully human TRAIL-receptor 1 monoclonal antibody, induces cell death in multiple tumour types in vitro and in vivo. *Br J Cancer* 2005;92:1430–41.
- [33] Sanderson K, Scotland R, Lee P, Liu D, Groshen S, Snively J, et al. Auto-immunity in a phase I trial of a fully human anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 monoclonal antibody with multiple melanoma peptides and Montanide ISA 51 for patients with resected stages III and IV melanoma. *J Clin Oncol* 2005;23:741–50.