

# **Thérapies Ciblées en Cancérologie**

**Dr MAES**

**Centre Bourgogne - Polyclinique du Bois – Clinique de la Victoire  
05/06/2016**

## Révolution médicale ? Oui.

- Chimiothérapie = attaque toutes les cellules en division cellulaire,  
= non spécifique.
- Définition : Thérapeutiques dirigées contre des cibles moléculaires supposées jouer un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule. Visent un mécanisme intime de la cancérisation.
- Cibles :
  - Voies de signalisation intracellulaire.
  - Voies de l'angiogénèse.
  - Processus à l'origine de l'apoptose.

Il existe de nombreux processus de transmission des signaux entre les cellules, qui vont de l'ordre de prolifération à celui de se suicider.

Cancer : Dérèglement des mécanismes de régulation

- Soit trop de récepteurs = surexpression.
- Soit suractivation de ces récepteurs.
- Soit signal permanent de multiplication.
- Soit non transmission du signal d'apoptose.

# Transduction du signal = Cascade

La fixation d'un ligand sur un récepteur transmembranaire active une cascade de réactions par phosphorylation des protéines permettant la transcription des gènes cibles = Réponse de la cellule : - Croissance

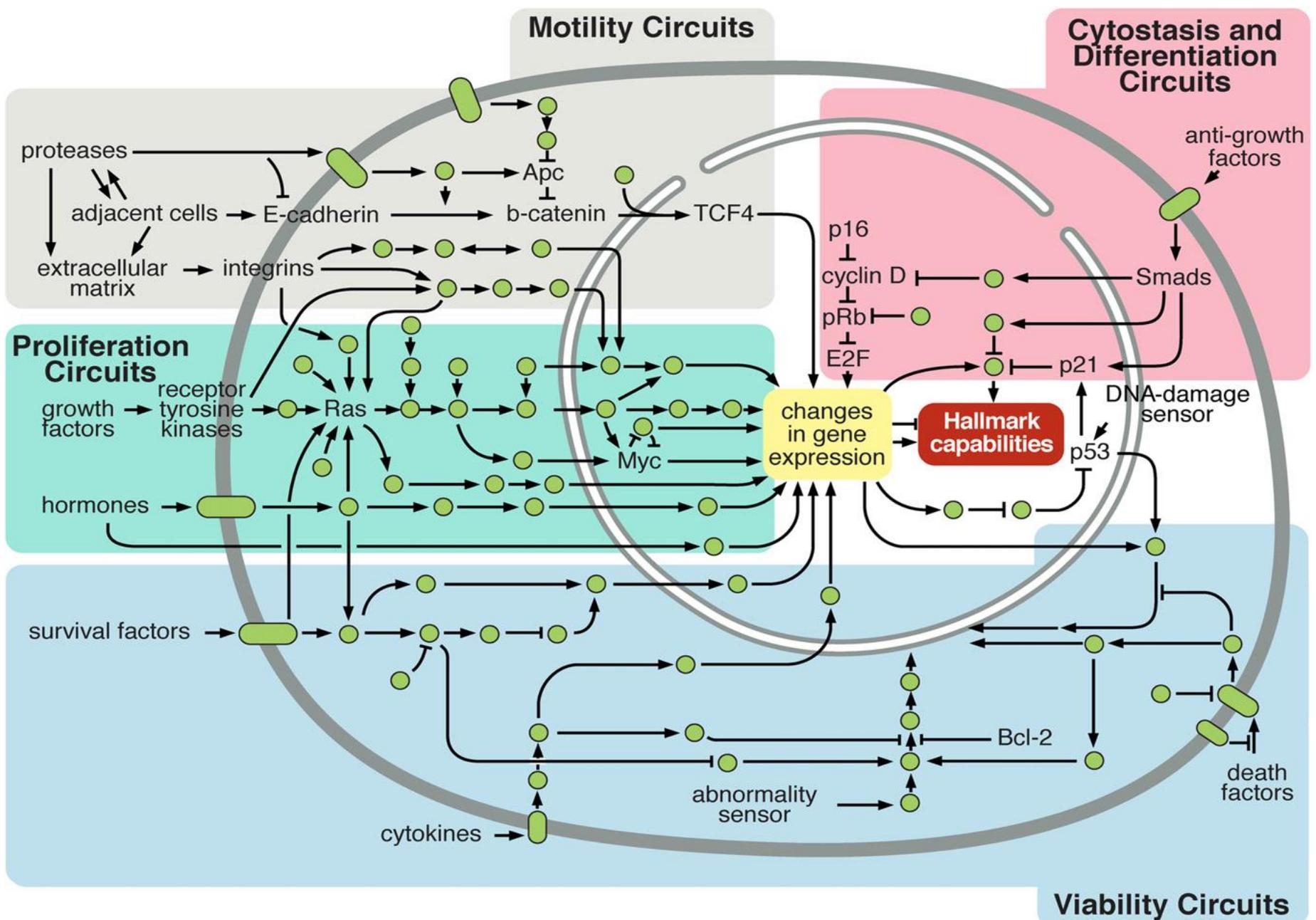
- Différenciation
- Adhésion
- Mobilité
- Apoptose.

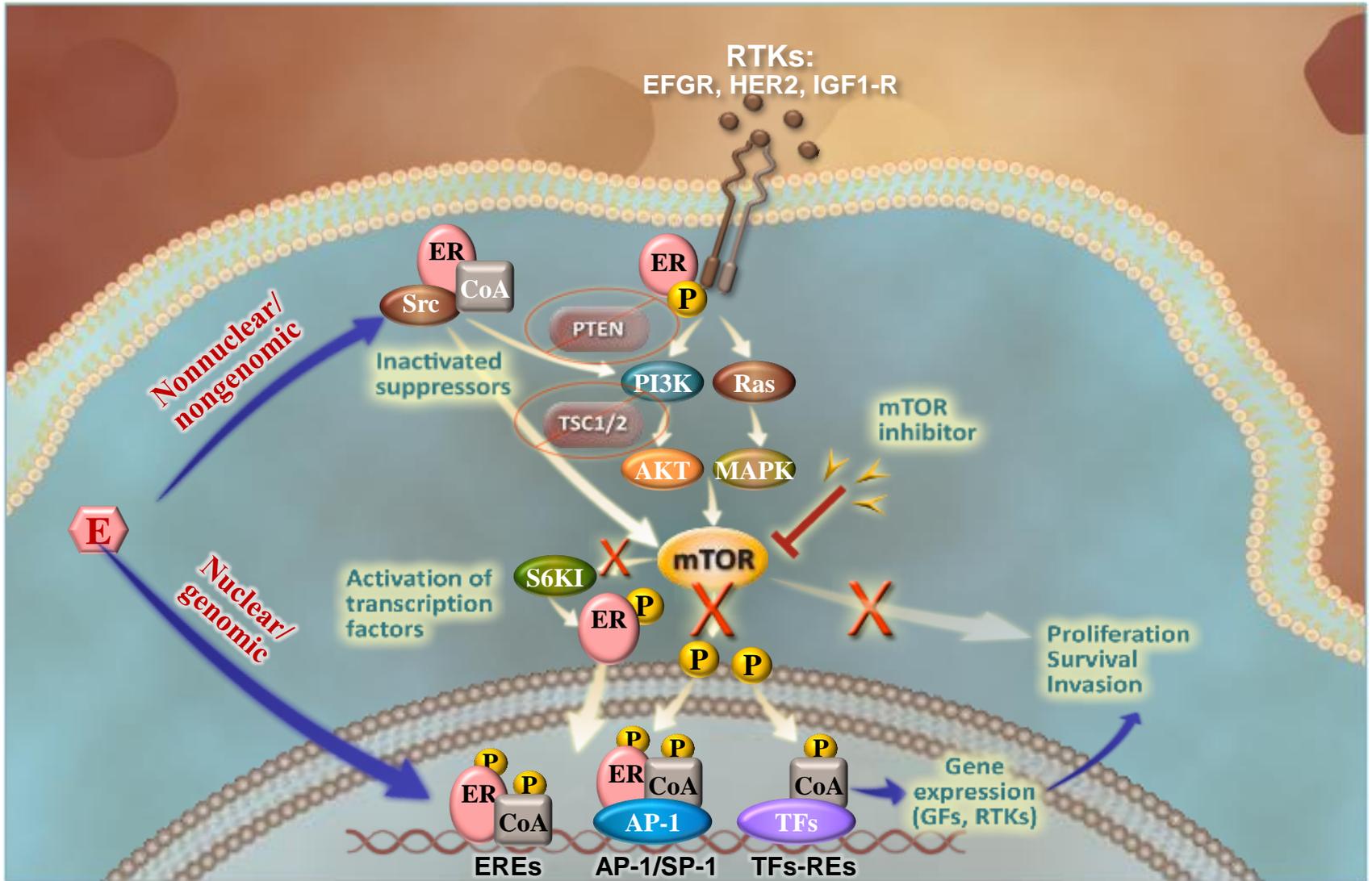
Enzyme phosphorylant = Tyrosine Kinase.



Les thérapies ciblées interviennent à une ou plusieurs étapes de la transduction du signal par : - Blocage du ligand du récepteur membranaire.

- Blocage du récepteur Mb.
- Empêchement de l'activation des TK.





## Présentation :

- Anticorps Monoclonaux : - Grosses molécules qui bloquent le domaine extracellulaire du récepteur membranaire.
  - Formes injectables IV ou sous cutané administrées en HDJ.
  - Se termine en « -mab » : Monoclonal Anti Body
    - momab = Ac Murins
    - ximab = Ac Chimériques
    - zumab = Ac humanisés .
    - mumab = Ac Humains
  - Préfixe / Cible.
    - Ci-xx-mab : Cardiovasculaire (Bcva-ci-zumab)
    - Li-xx-Mab : Immunité (Omalizumab)
    - Vi-xx-Mab : Virus (poli-vi-zu-mab)
    - Tu-xx-Mab : Tumeur (Ri tu zimab)

## Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase

- Petites molécules

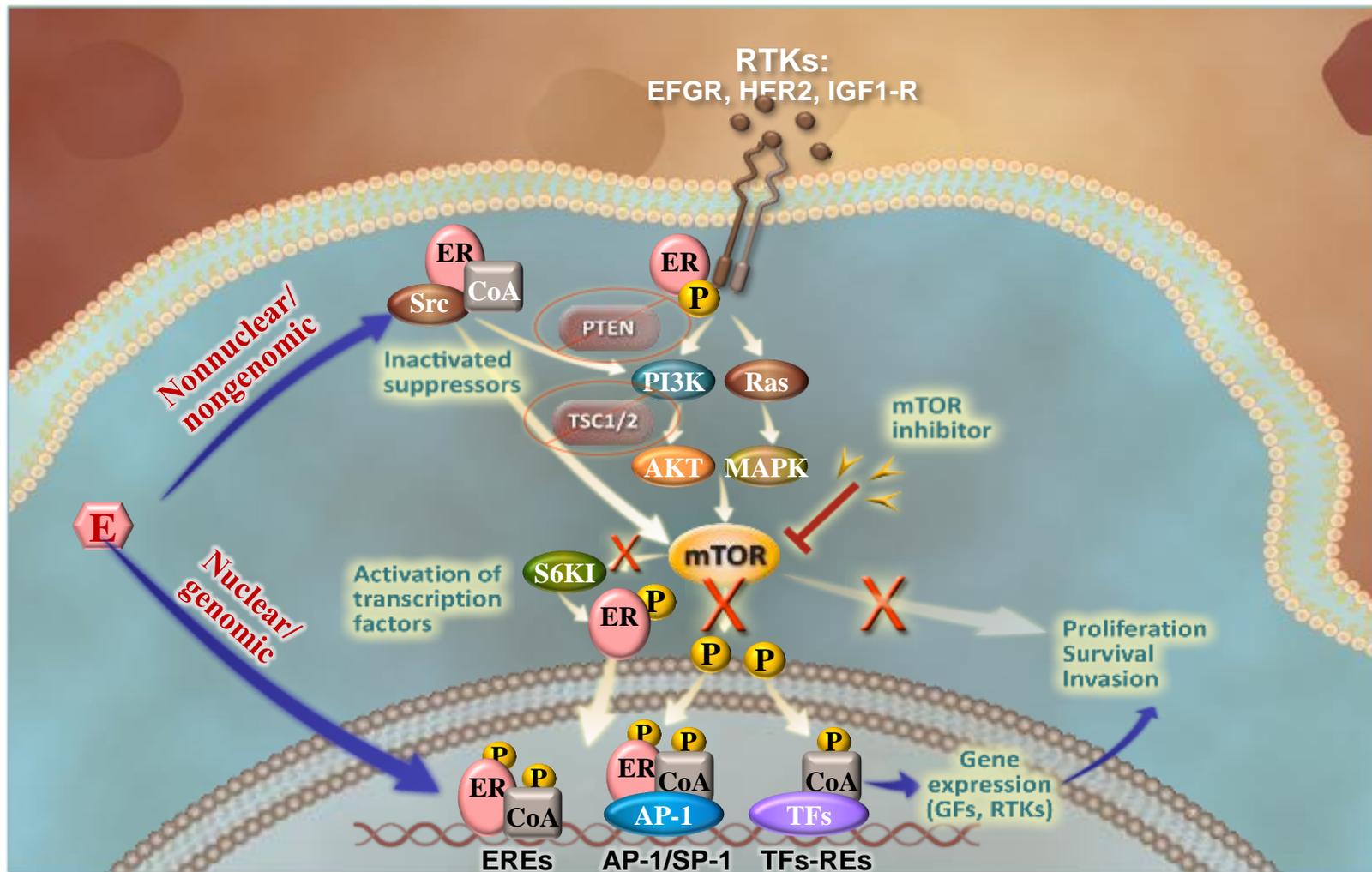
- Per os

- agissant sur le domaine intracellulaire du récepteur en bloquant un enzyme.

- Se terminant par « -ib » :

Inhibiteurs de mTor : - rolimus per os ou IV.

# **CIBLES**



## I. Inhibition des facteurs de croissance :

- **EGF : Epidermal Growth Factor**

4 Types de récepteurs : EGFR1 ou Erb-B1 ou HER1

HER 2

HER 3

HER 4

En inhibant l'activité de ces récepteurs spécifiques aux cellules tumorales, on peut bloquer la transmission du signal au noyau et empêcher la prolifération.

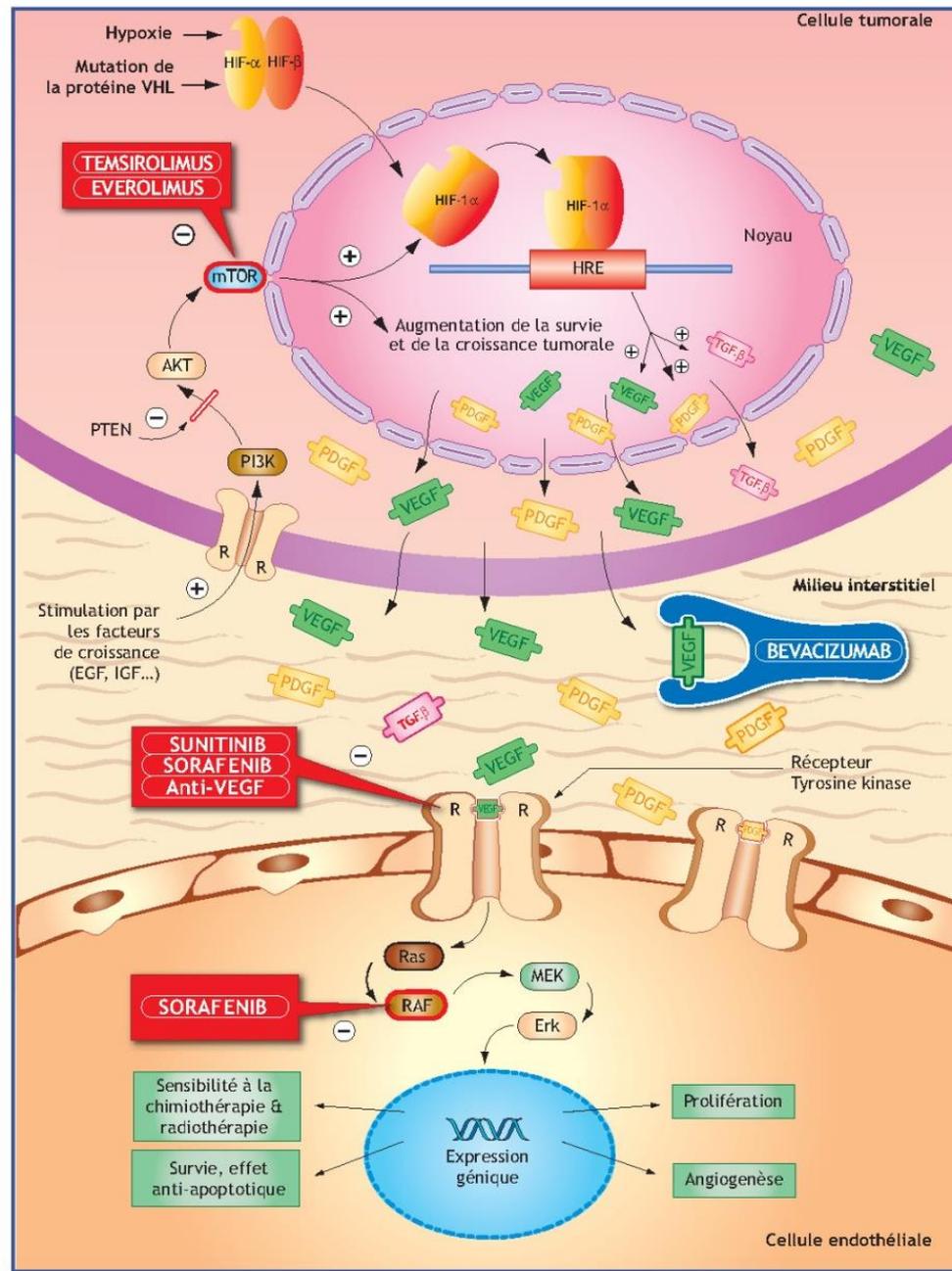
- Anticorps Monoclonaux : - Trastuzumab : HERCEPTIN, HER 2, Cancer du sein, de l'estomac avec HER 2+, en IV et sous cutané.
  - Cetuximab : ERBITUX, EGFR1, Cancer ORL et CCRM mais RAS Wild.
  - Panitumumab : VECTIBIX, EGFR 1 à 4, Cancer Colo-rectal RAS Wild.
  - Pertuzumab : PERJETA, Cancer du sein, HER2+ MTS et néo-adjuvant.
  - Trastuzumab – Emtansine\* KADCYLA, Cancer du sein MTS, HER2 positif.

\*(Emtansine = agent anti-microtubulle)

Petites molécules : Associées à l'EGFR car en fait multikinases.

- Erlotinib : TARCEVA, EGFR1, cancer du poumon chez les patients présentant une mutation activatrice du gène de l'EGFR ou non (néo du pancréas).
- Gefitinib : IRESSA, Idem.
- Osimutinib : TAGRISSO, cancer du poumon avec mutation de l'EGFR 790 M (Thréonine remplacée par Methionine en position 790 au sein de l'exon 20).
- Lapatinib : TYVERB, cancer du sein, HER2+.
- Afatinib : GIOTRIF, cancer du poumon, EGFR+.
- Axitinib : INLYTA, VEGF 1, 2, 3, cancer du rein en 2<sup>ème</sup> ligne.
- Crizotinib : XALKORI, cancer du poumon ALK positif (+ amplification de MET).

- Pazopanib : VOTRIENT, VEGF, PDGF, Kit, cancer du rein en 1<sup>ère</sup> ligne, sarcome des tissus mous.
- Sunitinib : SUTENT, PDGFR $\alpha$  et  $\beta$ , VEGFR, Kit, cancer du rein 1<sup>ère</sup> ligne, GIST, TNE, pancréatique.
- Sorafenib : NEXAVAR, VEGF, BRAF, cKit, cancer du rein, 2<sup>ème</sup> ligne, carcinome thyroïdien différencié, carcinome hépatocellulaire.
- Imatinib : GLIVEC, BCR – Abl, cKit, PDGF, LMC, BCR – Abl positif, GIST.
- Regorafenib : STIVARGA, VEGFR1, 2, 3, Kit, RAS, BRAF, PDGF, Cancer Colo-Rectal Métastatique après 2<sup>ème</sup> ligne.



## II. Inhibiteurs de l'angiogenèse.

Arrêter l'approvisionnement en sang de la tumeur pour diminuer la croissance tumorale et le processus métastatique.

Anticorps monoclonaux :

- Bevacizumab : AVASTIN, VEGFR, Cancer Colo-Rectal Métastatique, cancer du sein, du rein, du poumon, de l'ovaire et du col de l'utérus.
- Zaltrap : AFLIBERCEPT : protéine de fusion, piège à ligand du récepteur du VEGFR, Cancer Colo-Rectal Métastatique de 2<sup>ème</sup> ligne.

Petites molécules : SUTENT, VOTRIENT, INLYTA.....

### III. Inhibition des voies de transduction.

- **Voie de signalisation** : Pi3K / AKT / mTor
  - Phosphatidyl inositol 3 kinases = enzyme.
  - Effecteur : Kinase AKT = pTen
  - mTor kinase = règle la progression du cycle cellulaire de la phase G à la phase S.
  
- **Inhibiteur de mTor** : empêchent l'expression de gènes codant pour :
  - Les protéines ribosomales = Blocage de la croissance cellulaire.
  - Les protéines du cycle cellulaire = Arrêt de la prolifération.
  - Les protéines du VEGF = inhibition de l'angiogénèse.

Temsirolimus : TORISEL, Intra-veineux, cancer du rein de mauvais pronostic.

Everolimus : AFINITOR, per-os, cancer du rein de deuxième ligne, TNE  
pancréatique, cancer du sein.

Inhibition du BRAF : Vemurafenib : ZELBORAF, mélanome avec mutation BRAF V600.

Inhibiteur de PARP = Poly ADP Ribose Polymérase = enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN tumoral.

Olaparib : LYNPARZA, inhibiteur de PARP1.

Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant ayant une mutation BRCA en réponse à une chimiothérapie première à base de Platine.

## Organisation de la prise en charge :

- Tout ce qui est « -ab » = en Hôpital de Jour.
- Tout ce qui est « -ib » = - consultation médicale.
  - Rétrocession hospitalière jusqu'à disponibilité en officine de ville.
- Projet de création d'un GHS 0 avec regroupement d'une consultation médicale, consultation infirmière et autres consultations (pharmaciens, soins de support), dans le cadre d'un projet d'éducation thérapeutique.