

COLLOQUE 2017

MÉDECINE DE PRÉCISION ET THÉRAPEUTIQUES CIBLÉES :
RÉALITÉS ET PERSPECTIVES

Faut-il séquencer la tumeur de tout patient atteint de cancer ?

Christophe Le Tourneau, Paris

Les notes renvoient aux pages des références correspondantes.

L'essor des thérapies moléculaires ciblées vers la fin des années 90 a révolutionné le pronostic des patients atteints de certains types de cancers. Les initiatives internationales de séquençage à haut débit des cancers au début des années 2000 ont montré que la majorité des altérations génétiques susceptibles d'être ciblées étaient communes à de multiples types de cancers. Le concept de médecine personnalisée, puis de médecine de précision en oncologie est né à ce moment, la communauté scientifique imaginant que chaque patient atteint de cancer pourrait être traité de façon individualisée sur la base de la carte génétique de son cancer. Le séquençage à haut débit étant devenu compatible avec la pratique clinique en termes de rapidité et de coûts, il est possible depuis quelques années d'établir la carte génétique des cancers. A l'aube du plan France Médecine Génomique 2025, la tumeur de tout patient atteint de cancer devrait-elle être séquencée ? Nous ferons ici un état des données de la littérature et présenterons certains défis de la médecine de précision en oncologie afin que chacun puisse se faire une opinion sur cette question.

MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE DES CANCERS

Tumeur localisée et cancer métastatique : deux situations radicalement différentes

Dans sa pratique, le cancérologue se trouve confronté à deux situations très différentes : dans la première, la tumeur reste localisée dans le tissu d'origine alors que dans la seconde, des cellules cancéreuses se sont disséminées dans d'autres parties du corps et le cancer est alors dit métastatique.

La tumeur localisée, accessible à la chirurgie et à la radiothérapie, est curable. Des traitements médicamenteux, comme une chimiothérapie ou une hormonothérapie, peuvent être donnés en situation adjuvante ou néoadjuvante, soit après, soit avant la chirurgie ou la radiothérapie, mais ces dernières sont les traitements majeurs de la tumeur localisée.

En situation métastatique, à l'exception de certains cancers comme le cancer des testicules, la guérison n'est obtenue que dans 5 % des cas. Le propos du cancérologue va être de stabiliser la maladie le plus longtemps possible et, par conséquent, de la faire évoluer vers la chronicité. Des traitements médicamenteux sont alors donnés au long cours. La chirurgie et la radiothérapie conservent leur place dans la stratégie thérapeutique, mais elles ont une importance moindre que dans le cas d'une tumeur localisée.

Une histoire des traitements traditionnels du cancer

Historiquement, la chirurgie a été le premier traitement du cancer, avant même que les praticiens aient une notion claire de la nature de cette maladie.

La radiothérapie est ensuite arrivée dans notre arsenal thérapeutique. La France peut s'enorgueillir d'avoir joué un rôle de premier plan dans ce domaine grâce aux travaux sur la radioactivité de Marie Curie dont on a célébré le 150^{ème} anniversaire de naissance en 2017. C'est le professeur Émile Roux, directeur de l'Institut Pasteur, qui a proposé, fin 1909, la création d'un Institut du radium, consacré à la recherche médicale contre le cancer et à son traitement par radiothérapie. L'Institut du radium deviendra plus tard l'Institut Curie.

La chimiothérapie est née au décours de la deuxième guerre mondiale. Un bateau italien transportant du gaz moutarde a été détruit par un bombardement américain. De nombreux matelots moururent intoxiqués par la libération du gaz moutarde et les survivants présentaient un effondrement du taux de leurs globules blancs. La mise en évidence de cette toxicité élective suggéra l'utilisation de dérivés du gaz moutarde dans le traitement des leucémies qui sont caractérisées par un excès de globules blancs.

LES THÉRAPIES CIBLÉES

À la différence des chimiothérapies qui détruisent toutes les cellules en division, et donc les cellules cancéreuses, mais également les cellules responsables du renouvellement de l'épithélium intestinal, des cellules sanguines ou de la pousse des cheveux, les thérapies ciblées ne sont efficaces que sur les cellules qui expriment leur cible.

Elles sont issues des progrès de la biologie des cellules cancéreuses

Une cellule normale devient cancéreuse à la suite de modifications de son ADN qui vont lui permettre de devenir indépendante vis-à-vis des signaux qui régulent normalement sa croissance et sa division, d'échapper au processus de mort cellulaire programmée et d'acquérir la capacité de se diviser indéfiniment.

D'importants progrès ont été réalisés durant les années 1980-1990 dans la compréhension de la biologie des cellules cancéreuses. Ces avancées sont à l'origine des thérapies ciblées, l'identification d'une cible moléculaire d'intérêt, comme une altération impliquée dans la multiplication cellulaire ou le développement des métastases, pouvant aboutir au développement de molécules capables de la bloquer. Le développement des thérapies ciblées est ainsi très différent de celui des chimiothérapies : elles sont fabriquées à la suite de l'identification d'une cible, alors que les chimiothérapies ont été découvertes après le screening *in vitro* de très nombreux composés présents dans la nature, comme les taxanes issus de l'if.

Une efficacité parfois remarquable

Les premières thérapies ciblées sont nées dans les années 90. Ces médicaments se sont montrés remarquablement efficaces. Ainsi, environ 15 à 20 % des patientes atteintes de cancer du sein présentent une amplification du gène HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*). Il a été montré que l'hyperactivité du gène HER2 est liée à une forme plus agressive de cancer du sein. L'utilisation d'un traitement ciblé sur les récepteurs HER2 (trastuzumab) permet une réduction d'un facteur deux du risque de récurrence après chirurgie du cancer du sein HER2 positif localisé.

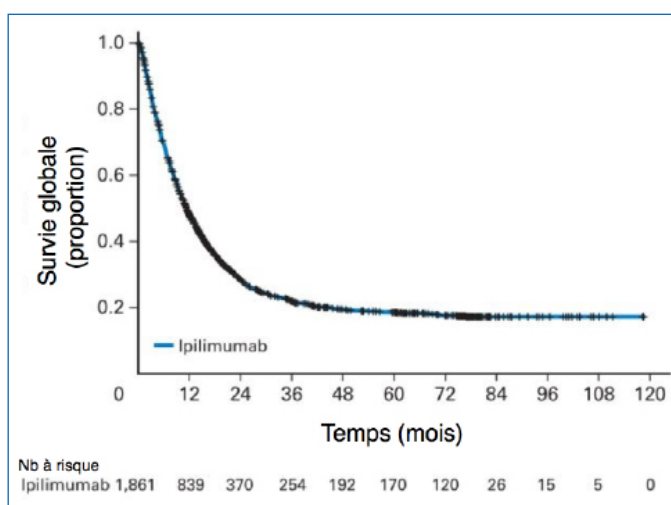
En situation métastatique, ce même traitement ciblé, donné en association à la chimiothérapie, a permis de faire passer la médiane de survie de moins de deux ans à plus de six ans. Nous suivons des patientes atteintes de cancer du sein métastatique traitées depuis plus de 15 ans.

L'IMMUNOTHÉRAPIE

Les cellules tumorales prolifèrent au sein de l'organisme en échappant au système immunitaire. L'immunothérapie vise à contrecarrer cette prolifération en stimulant le système immunitaire pour qu'il soit capable de lutter efficacement contre les cellules cancéreuses.

Le premier médicament de ce type, l'ipilimumab, a été commercialisé en 2011. Vingt pour cent des patients atteints de mélanome métastatique traités depuis 10 ans par cet agent sont toujours en vie aujourd'hui alors que leur médiane de survie n'était que d'une année (cf. Fig. 1). Certains de ces patients qui ne sont plus sous traitement, en raison de toxicités de l'immunothérapie notamment, restent néanmoins en rémission complète.

Figure 1. Courbe de survie de patients atteints de mélanome métastatique traités par ipilimumab^[1]



Les immunothérapies obtiennent des résultats favorables dans de nombreux types de cancer et des traitements sont mis à disposition dans le mélanome, le cancer du poumon, bientôt dans les cancers ORL, le cancer de la vessie, etc. Seule une minorité de patients répond à l'immunothérapie, mais dans ce cas, la réponse est de très longue durée.

THÉRAPEUTIQUES CIBLÉES : UN NOUVEAU PARADIGME

Le séquençage de la tumeur de tous les patients cancéreux est aujourd'hui possible

Le développement clinique des chimiothérapies a toujours été basé sur le type tumoral et l'histologie. C'est donc selon les mêmes critères que sont classiquement choisis les traitements des patients. Bien que ce soit la présence ou l'absence de l'anomalie moléculaire qui soit théoriquement importante pour prédire l'efficacité des thérapies ciblées, ces médicaments ont suivi le même développement clinique que les chimiothérapies,

c'est-à-dire organe par organe. Ainsi, le trastuzumab, anticorps monoclonal ciblant HER2, est approuvé chez les patientes qui ont un adénocarcinome mammaire et présentent une surexpression protéique ou une amplification génique de HER2^[2]. Cependant, ces différentes anomalies moléculaires ne sont testées que dans certains types tumoraux particuliers alors qu'elles sont présentes dans quasiment tous les cancers^[3]. Il a ainsi été montré que dans le cancer de l'estomac, 20 % des patients présentent une amplification de ce même HER2 et le trastuzumab s'est montré efficace dans cette indication avec une augmentation de la survie globale des patients. Une mutation (et non une amplification) d'HER2 a également été retrouvée chez certains patients atteints d'un cancer du poumon et une réponse clinique au traitement par un inhibiteur des récepteurs HER2, le lapatinib, a été démontrée^[4].

Nous sommes aujourd'hui capables de séquencer la tumeur de n'importe quel patient atteint de cancer. La puissance des séquenceurs de gènes a progressé de façon exponentielle. Le premier séquençage de l'ADN d'une cellule a nécessité 7 ans d'études et a eu un coût de l'ordre de trois milliards de dollars. Il est aujourd'hui possible de faire la même chose en quelques jours et pour une dizaine de milliers d'euros. L'évolution des techniques d'analyse à haut débit permet ainsi d'établir un profil moléculaire en un temps compatible avec la pratique clinique et pour un coût raisonnable.

La question qui se pose alors est la suivante : est-il pertinent de développer les thérapies ciblées en fonction de la localisation tumorale, comme cela est fait pour les chimiothérapies ? Ne faudrait-il pas les développer sur la base de la biologie de la tumeur ? Cette stratégie est ce que l'on entend par médecine personnalisée : un traitement spécifique pour chaque patient, fondé sur le profil moléculaire de sa tumeur. Elle représente un nouveau paradigme, et des thérapies ciblées sont prescrites en fonction du profil d'une tumeur, selon un algorithme qui ne respecte pas forcément les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) des produits concernés, mais encore faudrait-il démontrer que cette approche améliore le devenir des patients.^[2]

L'ESSAI SHIVA

Pour répondre à cette question, l'Institut Curie a initié l'étude SHIVA, un essai multicentrique de phase II de preuve de concept évaluant, chez des patients réfractaires, l'efficacité d'un traitement ciblé basé sur le profil moléculaire des patients indépendamment du type histologique du cancer *versus* le traitement standard (cf. Fig. 2).

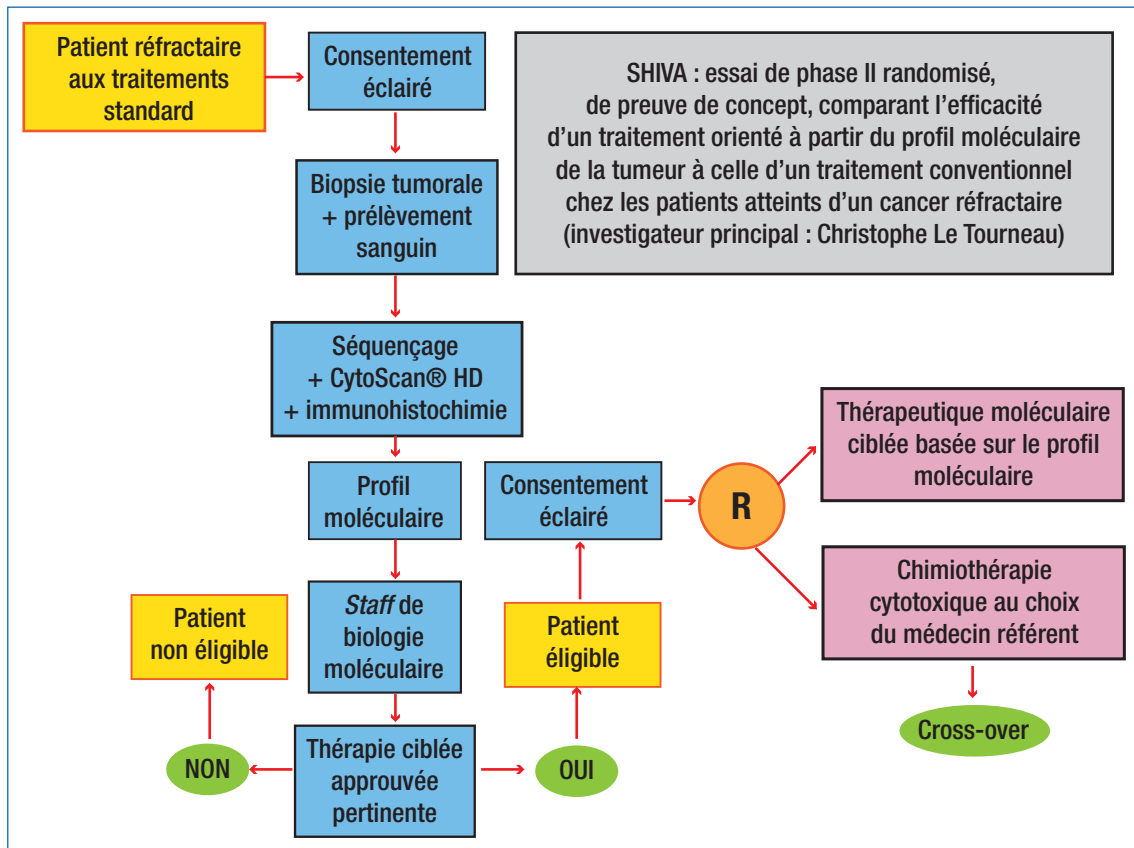
Le profil moléculaire de la tumeur a été réalisé sur une biopsie de la métastase en utilisant les techniques de séquençage ciblé à haut débit. En se basant sur un algorithme de décision thérapeutique prédéfini, les patients dont la tumeur présentait une altération moléculaire correspondant à un des 11 médicaments de l'essai, ont été randomisés entre :

- un bras expérimental avec un traitement par la thérapie ciblée basé sur le profil moléculaire de la tumeur,
- un bras contrôle avec un traitement standard selon le choix de l'oncologue.

Afin de mieux contrôler l'hétérogénéité, la randomisation a été stratifiée selon trois voies de signalisation (la voie des récepteurs hormonaux, la voie PI3K/AKT/mTOR et la voie RAF/MEK) et selon le pronostic des patients d'après le score du Royal Marsden Hospital.

L'essai SHIVA a été réalisé sur 8 sites en France : Institut Curie (Paris et Saint-Cloud), Centre Léon Bérard (Lyon), Centre René Gauducheau (Nantes), Institut Claudius Régaud (Toulouse), Institut Paoli-Calmettes (Marseille), Centre Georges-François Leclerc (Dijon) et Centre Alexis Vautrin (Nancy). Au total, 741 patients ont été inclus entre octobre 2012 et juillet 2014 et 197 patients ont été randomisés. Les résultats d'efficacité pour 195 patients analysés ont été publiés dans *Lancet Oncology* en septembre 2015^[5].

Figure 2. Déroulement de l'étude SHIVA^[2]



Parmi les 195 patients randomisés, 99 patients ont reçu la thérapie ciblée et 96 patients la thérapie standard. L'essai SHIVA n'a pas réussi à démontrer que l'administration des thérapies ciblées en dehors de leurs indications et selon un algorithme de traitement prédéfini améliore la survie sans progression comparativement à la thérapie standard chez les patients avec un cancer réfractaire et ayant reçu plusieurs lignes de traitements (cf. Fig. 3). En outre, les toxicités de grade 3 et 4 tendaient à être plus fréquentes, quoique de façon non significative, dans le bras expérimental par rapport au bras standard.

Bien que le résultat d'efficacité de l'essai SHIVA soit négatif, les données suggèrent que cette approche de médecine de précision, basée sur l'allocation du traitement en fonction du profil moléculaire de la tumeur et non sur la localisation, nécessite des analyses plus approfondies dans le sous-groupe des patients ayant reçu un traitement ciblé correspondant à la voie RAF/MEK (cf. Fig. 4). Un deuxième essai SHIVA 02 aura pour objectif de valider cette approche dans le sous-groupe des patients présentant une altération moléculaire de la voie RAF/MEK.

Figure 3. Survie sans progression selon le mode de traitement dans la population globale de l'étude^[5]

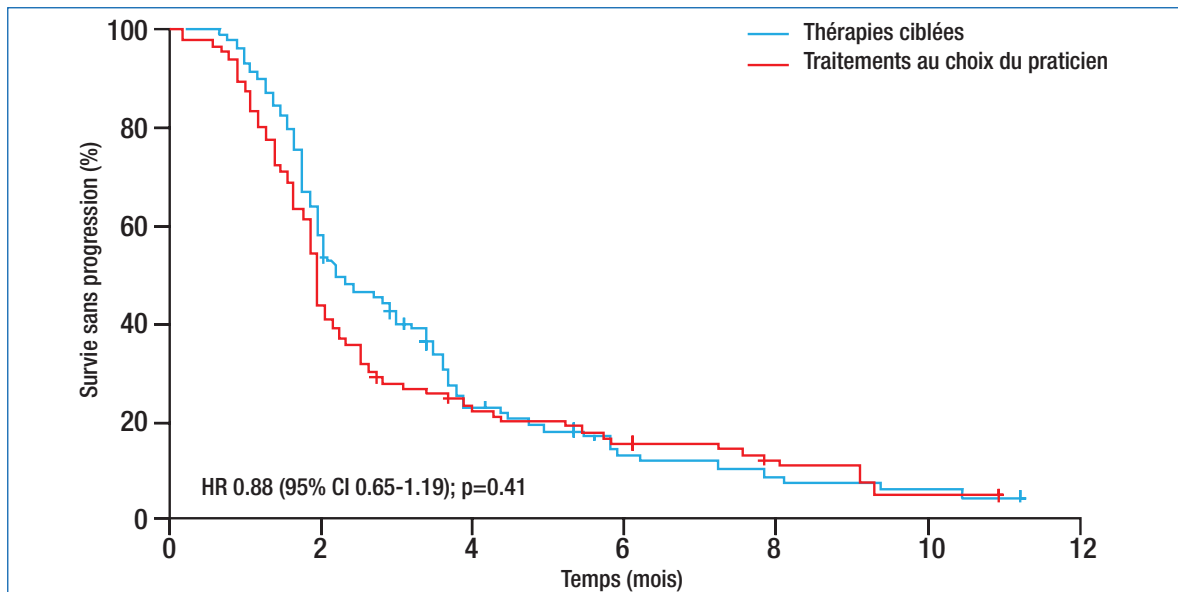
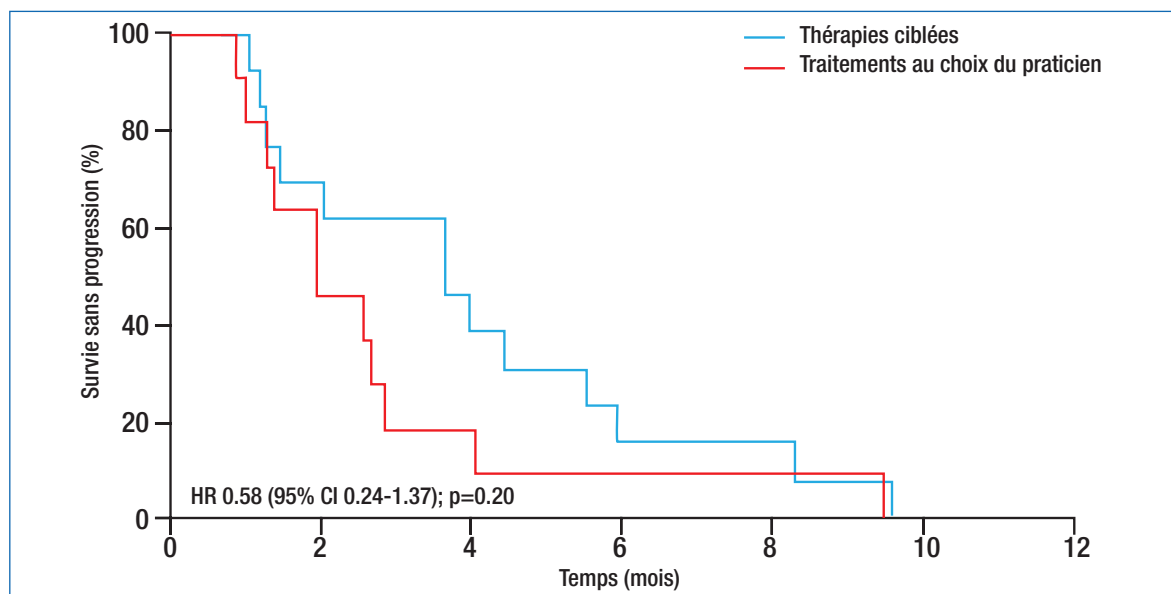


Figure 4. Survie sans progression selon le mode de traitement dans le sous-groupe des patients ayant reçu un traitement ciblé correspondant à la voie RAF/MEK^[4]



Limites actuelles des modalités de prescription des thérapies ciblées

Différents facteurs peuvent expliquer les résultats de SHIVA. En premier lieu, il faut parler des algorithmes employés pour les choix thérapeutiques, probablement insuffisants.

Ensuite, les techniques mêmes de séquençage et d'analyse du génome présentent des limites qui devraient inciter à la prudence. Ainsi, il a été montré que les plateformes de séquençage de Roche / 454 (GS FLX), Illumina / HiSeq (HiSeq 2000) et Life Technologies / SOLiD (SOLiD 3 ECC) donnent des résultats non parfaitement concordants dans l'identification de substitutions de nucléotides uniques dans des séquences du génome entier provenant du même échantillon humain^[6]. De la même manière, le séquençage de 15 exomes (partie du génome qui exprime le phénotype) de 4 familles au travers de cinq pipelines bioinformatiques (SOAP, BWA-GATK, BWA-SNVer, GNUMAP, and BWA-Samtools) n'a montré qu'une concordance de 57 %^[7].

CONCLUSION

Il importe de séquencer la tumeur de tous les patients atteints de cancer quand ceux-ci doivent être inclus dans des essais cliniques pertinents. En revanche, il n'y a pas d'intérêt à séquencer la tumeur de tous les patients atteints de cancer, notamment si cela doit conduire à leur donner des médicaments en dehors de leur AMM, car nous ne disposons actuellement d'aucune donnée qui prouverait que cela leur apporte un quelconque bénéfice.

BIBLIOGRAPHIE (les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

1. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. J Clin Oncol 2015;33:1889-94.
2. Le Tourneau C. Etude SHIVA. Correspondances en Onco-Théranostic 2012;1;182-3.
3. Ciriello G, Miller ML, Aksoy BA, Senbabaoglu Y, Schultz N, Sander C. Emerging landscape of oncogenic signatures across human cancers. Nat Genet 2013;45:1127-33.
4. Serra V, Vivancos A, Puente XS, et al. Clinical response to a lapatinib-based therapy for a Li-Fraumeni syndrome patient with a novel HER2V659E mutation. Cancer Discov 2013;3:1238-44.
5. Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 2015;16:1324-34.
6. Ratan A, Miller W, Guillory J, Stinson J, Seshagiri S, Schuster SC. Comparison of sequencing platforms for single nucleotide variant calls in a human sample. PLoS One 2013;8:e55089.
7. O'Rawe J, Jiang T, Sun G, et al. Low concordance of multiple variant-calling pipelines: practical implications for exome and genome sequencing. Genome Med 2013;5:28.