

# Thérapies ciblées

## Targeted therapies

C. Massard\*



Les progrès en biologie moléculaire ont permis, ces dernières décennies, d'identifier différentes anomalies moléculaires dans les cancers. Qu'il s'agisse de mutations ponctuelles d'oncogènes, d'amplifications ou de méthylations de promoteurs, ces anomalies touchant les cellules cancéreuses sont autant de cibles thérapeutiques. Le **tableau** présente quelques anomalies moléculaires connues ayant permis le développement de thérapies ciblées spécifiques. Parallèlement à l'enrichissement des connaissances concernant la biologie de la cellule tumorale, plusieurs types de thérapies ciblées se sont développés, permettant d'espérer l'amélioration du pronostic des patients atteints de cancers, qu'il s'agisse de cancers fréquents (côlon, poumon, sein, prostate) ou de cancers rares (mélanome, thyroïde, ou cancers avec primitif inconnu). Dans les prochaines années, le développement de la médecine personnalisée devra associer la recherche de médicaments actifs et l'identification des anomalies moléculaires dans les cancers. Les résultats de cet ASCO 2010 illustrent parfaitement ce nouveau paradigme.

\* Institut Gustave-Roussy, SITEP, Villejuif; Royal Marsden Hospital, Institut of Cancer Research, Sutton, Surrey, Royaume-Uni.

**Tableau.** Altérations moléculaires et thérapies ciblées.

Anomalies moléculaires	Types de tumeurs	Thérapies ciblées	Résistance
Translocation de BCR-ABL	Leucémie myéloïde chronique	Imatinib, nilotinib, dasatinib	
Mutation de KIT	Tumeurs stromales gastro-intestinales	Imatinib	Secondes mutations
Amplification d'HER2	Cancer du sein, cancer de l'estomac	Trastuzumab	
Mutation de l'EGFR	Cancer du poumon	Erlotinib, géfitinib	Secondes mutations
Mutation de BRAF	Mélanome malin, cancer de la thyroïde, etc.	Inhibiteurs de RAF-MEK	
Mutation de KRAS	Cancer du côlon, du poumon, etc.		Cétuximab, panitumumab, erlotinib
Translocation d'ALK	Cancer du poumon, sarcome	Inhibiteur d'ALK	

## Nouvelles technologies

Les technologies de la biologie moléculaire permettent une analyse fine, rapide et ultra-sensible des anomalies moléculaires comme les mutations dans les cancers. Il a récemment été démontré que certaines mutations jouent un rôle majeur dans la croissance tumorale et peuvent être des cibles thérapeutiques ou des facteurs prédictifs de réponse aux thérapies ciblées. Il est ainsi évident que la recherche de certaines mutations est essentielle pour le développement précoce des molécules de thérapies ciblées afin de prouver l'efficacité d'une molécule ciblant une voie d'activation, d'expliquer la résistance ou la sensibilité à un traitement (mutation de l'EGFR [*Epidermal Growth Factor Receptor*] et sensibilité à l'erlotinib, mutation de KRAS et résistance au cétuximab par exemple), et de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier d'une thérapie spécifique, que ce soit lors du développement précoce des molécules (phase I-II), dans les phases tardives d'enregistrement des médicaments (phase III) ou après AMM pour identifier une population sensible ou résistante.

Ainsi, la technologie de spectrométrie de masse de Sequenom permet de détecter des mutations d'une façon plus sensible que les techniques de séquençage ou de PCR (*polymerase Chain Reaction*) standard. Elle permet d'analyser un panel de 36 gènes et plus de 300 mutations, avec un taux de succès de 97 % avec des prélèvements de tissu tumoral conservé en paraffine et une sensibilité de 10 % pour la détection des mutants. C. Beadling et al. (*abstr. 10503*) ont présenté les résultats préliminaires du programme de médecine personnalisée du Knight Cancer Institute (Oregon Health and Science University), initié en 2008. Plus de 900 patients ont autorisé la conservation et l'analyse moléculaire de leur tumeur. Le travail présenté lors de l'ASCO 2010 a concerné l'analyse de ces tumeurs en paraffine par la technologie de Sequenom.

# Résumé

Le développement récent de nouvelles thérapies ciblées est indissociable de la connaissance des altérations moléculaires impliquées dans la physiopathologie du cancer. De nouvelles technologies (Sequenom permettant de séquencer par spectrométrie de masse, BEAMing®) permettent d'analyser les mutations à partir d'échantillons tumoraux ou d'ADN circulant sanguin. En parallèle, de nouvelles molécules ciblant anti-MEK, PI3K-AKT-mTOR, Hedgehog et Notch sont en développement, avec des résultats encourageants dans le mélanome. De plus, deux phases III ont apporté de l'espoir dans des maladies orphelines : l'ipilimumab (anti-CTLA4) a montré un bénéfice en survie globale en phase III dans les mélanomes métastatiques, et le vandétanib a montré un gain en survie sans progression dans les cancers médullaires de la thyroïde.

Plusieurs types de cancers ont été analysés, et les auteurs ont pu montrer une cartographie moléculaire, en particulier des mélanomes ainsi que de cancers de la vessie et du côlon. Pour ces derniers, il a d'ailleurs été mis en évidence des mutations connues – comme celles de KRAS (35 %), PI3K (14 %), TP53 (21 %) ou BRAF (4 %) –, d'autres moins connues – comme celle de NRAS (4 %) –, ou des associations de mutations inattendues – comme celles de KRAS et PI3K (6 %). Ainsi, à partir d'un prélèvement tumoral en paraffine, l'analyse d'un panel de mutations pourrait permettre de choisir le traitement le plus adéquat pour un patient, qu'il soit standard (comme le cétuximab ou l'erlotinib) ou issu d'un essai clinique spécifique (inhibiteur de PI3K, AKT ou de BRAF).

L'analyse des mutations à partir d'un prélèvement tumoral est très utile et sera sans doute indispensable dans les années à venir, que ce soit lors d'essais cliniques testant de nouvelles molécules ou dans le cadre d'un traitement standard. Il est cependant parfois difficile d'avoir accès au tissu tumoral, et il n'est aussi pas tout à fait logique d'utiliser le tissu d'une tumeur opérée au stade initial pour comprendre une tumeur ayant rechuté et métastasé plusieurs années après. Des biopsies tumorales au moment de la rechute permettraient d'analyser les nouvelles altérations moléculaires apparues au cours du processus tumoral. De même, le suivi de ces anomalies au cours des traitements améliorerait la compréhension des phénomènes de résistance. Un des moyens d'avoir accès au matériel tumoral sans réaliser de biopsies tumorales pourrait être d'analyser l'ADN (ou l'ARN) circulant des patients ayant un cancer. Bien qu'il circule en faible quantité, l'ADN circulant est intéressant, car il constitue une source d'ADN tumoral plus accessible. La technologie de BEAMing® est une technique avancée de PCR, qui permet de mettre en évidence des mutations rares dans un prélèvement et tout particulièrement dans le sang des patients atteints de cancers avec une très grande sensibilité. P. Angenendt et al. (*abstr. 10502*) ont présenté une étude sur 50 patientes atteintes de cancer du sein métastatique portant sur la mutation d'oncogènes dans le plasma. Dans cet essai, les auteurs ont comparé les résultats de l'analyse des mutations

PI3K sur les exons 9 et 20 dans les tumeurs et dans le plasma : dans le tissu, 15 patients (30 %) avaient une mutation de PI3K ; dans le plasma, ces mêmes 15 patients avaient une mutation de PI3K, avec une parfaite concordance. Ainsi, ces résultats montrent la possibilité d'avoir accès au statut mutationnel d'oncogène d'une manière non invasive chez les patients présentant des cancers métastatiques. Il est également possible d'imaginer suivre la présence de mutations d'oncogènes au diagnostic de rechute sans refaire de biopsie tumorale, ou au cours du traitement pour suivre l'émergence de mutations qui induiraient des résistances au traitement.

Ces deux nouvelles technologies sont les meilleurs exemples des avancées récentes permettant d'établir le portrait moléculaire des patients, en vue d'une médecine personnalisée par association de thérapies ciblées.

## Nouvelles cibles

### Inhibiteurs de MEK

Récemment, l'identification des altérations de la voie RAS-RAF-MEK a permis de développer des thérapies anticancéreuses actives. Plusieurs thérapies ciblées inhibent les récepteurs membranaires de la famille HER, et certaines ont eu l'AMM, comme le cétuximab, l'erlotinib et le trastuzumab. Il a également été montré que les mutations de RAS ou de RAF sont des facteurs de résistance aux thérapies anti-HER dans le cancer du côlon et du poumon. Les mutations de RAS sont par ailleurs fréquentes dans les cancers du pancréas (70 à 90 % des cas), du poumon (15 à 20 %), du côlon (40 à 45 %) et des voies biliaires (45 %), ainsi que dans les mélanomes (20 %). Les mutations de BRAF sont également fréquentes dans les mélanomes et dans certains cancers du côlon. Des inhibiteurs de RAF ont été présentés l'année dernière, avec une activité intéressante dans les mélanomes mutés pour BRAF (1). L'inhibition de MEK semble également intéressante. Dans une session spéciale dédiée à ce sujet, trois études de phase I ont présenté 3 inhibiteurs de MEK : le GSK1120212, l'AS703026 et l'E6201.

## Mots-clés

Mutation  
MEK  
PI3K  
Mélanome  
Cancer médullaire de la thyroïde  
Vandétanib  
Ipilimumab

## Highlights

*The development of new targeted therapies requires a better knowledge of molecular alterations in cancer. Recent technologies can detect mutations in tumor samples or circulating DNA. Moreover, new molecular targeted therapies that inhibit new molecular pathways such as Ras-RAF-MEK, PI3K-AKT-mTOR, Sonic Hedgehog and Notch showed very promising antitumor activity in melanoma, medulloblastoma, breast and lung cancer. Two large phase III studies have showed clinical benefit in two orphan diseases; ipilimumab (anti-CTLA4) showed an increase in overall survival in metastatic melanomas and vandetanib showed an increase in progression-free survival in medullary thyroid carcinomas.*

## Keywords

Mutation  
MEK  
PI3K  
Melanoma  
Medullary thyroid carcinoma  
Vandetanib  
Ipilimumab

Le premier (*Infante JR et al., abstr. 2503*) est un inhibiteur allostérique réversible de MEK1 et MEK2 et montre une activité pro-apoptotique sur les lignées cellulaires mutées BRAF. La phase I-II a inclus plus de 160 patients, atteints principalement de mélanomes malins et de cancers du pancréas. Cette étude avait pour but de déterminer la dose maximale tolérée (MTD), de proposer une phase d'expansion avec des tumeurs mutées RAF et d'établir des biomarqueurs d'activité (biopsies tumorales et imagerie fonctionnelle avec le PET-FDG). Parmi les patients inclus, 72 présentaient un mélanome, dont 24 (33 %) mutés BRAF, 24 (33 %) non mutés BRAF et 24 (33 %) inconnus. Les effets indésirables étaient principalement des rashes cutanés et des diarrhées. De plus, les patients ont présenté des rétinopathies réversibles dont la physiopathologie est peu connue. La MTD a été établie à 3 mg/j en continu. L'activité antitumorale est très prometteuse, notamment dans les mélanomes malins mutés BRAF : parmi ces patients, le taux de réponse objective (RO) est de 40 %, avec 2 réponses complètes et 6 réponses partielles. Cependant, il y a également des réponses dans les cas de mélanome non muté BRAF et de cancer du pancréas.

Les deux autres études, avec l'AS703026 (*Delord J et al., abstr. 2504*) et l'E6201 (*Borad MJ et al., abstr. 2505*), ont elles aussi montré des réponses antitumorales intéressantes dans le mélanome et le cancer de la thyroïde (muté BRAF).

### Inhibiteur de PI3K

PI3K-AKT-mTOR est l'une des voies majeures de l'oncogénèse. Plusieurs cancers présentent des altérations de cette voie, en particulier les cancers du sein ou du poumon. Récemment, les inhibiteurs de mTOR ont obtenu leur AMM pour le traitement du cancer du rein et des lymphomes du manteau. D'autres molécules sont en développement, comme les inhibiteurs de PI3K ou d'AKT. Une session spéciale a présenté 3 études de phase I dédiées à 3 inhibiteurs de PI3K : le BKM120, le BEZ235 et le XL147.

La première traite de l'escalade de dose de la phase I du BKM120 (*Baselga J et al., abstr. 3003*). Ce pan-inhibiteur sélectif de PI3K, actif in vivo sur les lignées cellulaires mutées PI3K, a été donné oralement en continu à la dose de 12,5 à 150 mg/j. Dans cette étude, 35 patients ont été inclus, dont 15 souffraient d'un cancer du côlon, 9 du sein et 2 du poumon. L'analyse génotypique de la voie PI3K a été réalisée : 1 patient avait une mutation de PI3K et 10 patients avaient une mutation de KRAS. Les

toxicités limitantes étaient représentées par des rashes, de l'hyperglycémie et des altérations de l'humeur. Ce dernier effet indésirable semble particulier aux inhibiteurs de PI3K, mais sa physiopathologie n'est pas connue. Sur les 31 patients évaluables, 1 patiente présentant un cancer du sein triple-négatif a montré une réponse partielle (RP) et 13 patients (42 %) avaient une maladie stable.

Les deux autres phases I du XL147 (*Edelman G et al., abstr. 3004*) et du BEZ235 (*Burris H et al., 3005*) ont montré un profil de toxicité similaire et une activité antitumorale encourageante dans les cancers du poumon (RP en monothérapie avec le XL147) et du sein. D'autres études de phase I-II actuellement en cours associent le XL147 avec l'erlotinib, le létrozole, le trastuzumab ou le platine.

### La voie Hedgehog

La voie Hedgehog (HH) est une voie importante dans le développement embryonnaire. Son rôle est tout aussi majeur dans le processus oncogénique de maladies comme les carcinomes basocellulaires et le médulloblastome, que dans les cancers à petites cellules et pancréatiques. Les résultats de la phase I du GDC-0449, publiés en 2009, montraient une activité importante dans les carcinomes basocellulaires et les médulloblastomes présentant une activation de la voie Sonic Hedgehog (SHH) par mutations (2, 3). Deux autres phases I ont été présentées cette année et testent 2 inhibiteurs de HH : le LDE225 (*Rodon Anher J et al., abstr. 2500*) et le BMS-833823 (*Siu LL et al., abstr. 2501*). Les toxicités sont peu importantes, et non limitantes. Les résultats sont très similaires et confirment l'intérêt de l'inhibition de cette voie oncogénique dans les médulloblastomes, les carcinomes basocellulaires et probablement dans d'autres types tumoraux. Des essais de phase I-II d'association sont programmés, en particulier dans le cancer du poumon.

### Inhibiteurs de Notch

La voie Notch est importante dans le développement embryonnaire, le maintien des cellules souches et le développement de certains cancers. La gamma-sécrétase est un complexe enzymatique indispensable au clivage des récepteurs Notch et à l'activation de la voie.

Le R04929097 (*Tolcher AW et al., abstr. 2502*), un inhibiteur sélectif de gamma-sécrétase, empêche donc l'activation de la voie Notch. Cette phase I a

inclus 94 patients. Les effets indésirables étaient peu importants, sans toxicité limitante. L'activité tumorale est encourageante, avec une RP dans un mélanome et dans une tumeur neuroendocrine. Un large programme de développement est en cours, et plus de 30 essais de phase II sont prévus en monothérapie ou en association.

## Vers de nouvelles indications

### Mélanomes malins et ipilimumab (anti-CTLA-4)

Le mélanome malin est l'un des cancers les plus résistants aux traitements anticancéreux classiques (chimiothérapie, radiothérapie). Le pronostic des patients métastatiques est très sombre, avec une survie à 1 et 2 ans respectivement de l'ordre de 25 % et 10 %. À ce jour, il n'existe pas de standard thérapeutique pour les patients progressant après une première ligne de traitement. Aucune étude randomisée n'avait jusqu'ici démontré de bénéfice en survie dans cette situation. Plusieurs stratégies d'immunothérapie ont été développées ces dernières décennies pour inhiber la croissance de certains cancers, comme ceux du rein ou les mélanomes malins.

Récemment, il a été montré que le CTLA4 (*Cytotoxic-T-Lymphocyte Antigen 4*) était impliqué dans l'inhibition de l'activation des lymphocytes T. L'ipilimumab, un anticorps monoclonal bloquant ce récepteur, a montré une activité antitumorale intéressante dans des essais de phases I-II dans le mélanome métastatique (20 à 30 % de contrôle de la maladie durable à 2 ans) [4, 5]. Cette thérapeutique est associée à une toxicité immunologique particulière, à type de maladie auto-immune (colite, hépatite, rashes cutanés) apparaissant souvent dans les 12 premières semaines et pouvant être potentiellement grave, voire mortelle (6).

L'étude MDX010-20 est une phase III randomisée (3:1:1) comparant un traitement par ipilimumab + placebo (n = 137), ipilimumab + gp100 (n = 403) et gp100 + placebo (n = 136) [O'Day S et al., *abstr.* 4]. L'étude a été publiée en même temps dans le *New England Journal of Medicine* (7). Quelque 676 patients souffrant d'un mélanome métastatique de stade III-IV progressant sous traitement ont été inclus de septembre 2004 à juillet 2008, dans 125 centres de 13 pays. L'objectif principal était la SG. Les principaux effets indésirables étaient

en relation avec les effets immunologiques de l'ipilimumab, caractérisés par une auto-immunité. Ils pouvaient être graves (10 à 15 % de grade 3-4) et ont nécessité un suivi régulier et un traitement par stéroïdes. Quatorze décès (2,1 %) ont été reliés au traitement, dont 7 aux effets secondaires immunologiques. La survie médiane était de 10 mois pour le bras ipilimumab + gp100 versus 6,4 mois pour le bras gp100 + placebo versus 10,1 mois pour le bras ipilimumab + placebo (HR : 0,68 et 0,66 ; p = 0,0004 et 0,0026). Les taux de survie à 1 et 2 ans étaient de 44 à 46 % et 22 à 24 % dans les bras ipilimumab versus 25 % et 14 % dans le bras gp100 + placebo. De plus, il n'y avait aucune différence entre les 2 bras ipilimumab. Ainsi, cette nouvelle classe d'activateur des lymphocytes T démontre son bénéfice clinique en augmentant la survie des patients traités pour mélanome métastatique. Son développement sera sans doute intéressant dans le mélanome, mais également dans d'autres cancers solides, comme le cancer de la prostate.

### Cancer de la thyroïde

Le traitement des cancers de la thyroïde avancés comprenait uniquement, jusqu'à très récemment, le traitement hormonal et le traitement par iode radioactif. En cas d'échec, aucun autre standard n'existait. À l'image des autres tumeurs, la compréhension des altérations moléculaires des cancers de la thyroïde a permis la mise en place d'essais thérapeutiques testant des thérapies ciblées (8), dont plusieurs sont en cours. Ainsi, récemment, plusieurs études de phase II ont été publiées, montrant une efficacité antitumorale des antiangiogéniques comme le sorafénib, le vandétanib ou le motésanib (9, 10). En particulier, il est connu que les carcinomes médullaires de la thyroïde (CMT) ont une mutation de l'oncogène RET, dans 100 % des cas familiaux et dans 50 % des cas sporadiques (11). Les CMT représentent 3 à 5 % des cancers de la thyroïde et sont soit héréditaires (25 %), soit sporadiques (75 %). Le vandétanib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui inhibe les kinases EGFR, RET et VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor*).

Une étude de phase II publiée cette année a montré un taux de réponse encourageant dans les CMT (12). La phase III randomisée en double aveugle a comparé le vandétanib dosé à 300 mg/j en continu à un placebo (randomisation 2:1) [Wells SA et al., *abstr.* 5503].

De décembre 2006 à novembre 2007, plus de 300 patients ont été inclus dans l'étude ZETA (231 patients dans le bras vandétanib et 100 dans le bras placebo). L'objectif principal était l'augmentation de la survie sans progression (SSP). Il est à noter que 100 patients du bras placebo ont été traités par vandétanib à la progression. La plupart des patients inclus avaient une maladie métastatique (94 à 97 %), non héréditaire (88 à 95 %). La fréquence de détection de la mutation RET était respectivement de 59 % et 50 % dans les bras vandétanib et placebo. Après un suivi de 24 mois, la survie médiane était significativement augmentée dans le bras vandétanib (non atteinte) comparativement au bras placebo (19,3 mois) [HR : 0,46 ; IC<sub>95</sub> : 0,31-0,69 ; p < 0,0001]. De plus, le taux de RO était de 45 % dans le bras vandétanib et de 13 % dans le bras placebo (OR : 5,48 ; IC<sub>95</sub> : 2,99-10,79 ; p < 0,0001). Douze des 13 réponses observées dans le bras placebo concernaient des patients recevant le vandétanib après progression sous placebo. Enfin, les patients traités par vandétanib ont développé des douleurs plus tardivement que les patients traités par placebo. La tolérance du vandétanib était bonne, avec essentiellement des problèmes de diarrhées, de rashes et d'hypertension. Cet essai est la première étude de phase III à démontrer un bénéfice en SSP et un bénéfice clinique pour les patients atteints de CMT avancé, pour lesquels aucun traitement n'était disponible à ce jour. Les données de SG sont en attente.

### Tumeurs cérébrales et glioblastome

Dans les glioblastomes, la radiochimiothérapie concomitante a constitué un progrès important. Si la plupart des traitements ciblés, notamment anti-EGFR, se sont avérés décevants jusqu'à présent, l'efficacité des traitements antiangiogéniques est prometteuse.

L'actualisation de l'étude BRAIN a été présentée en session orale de neuro-oncologie (Cloughesy *T et al.*, *abstr.* 2008). Présentée à l'ASCO 2008 (13), cette étude avait randomisé 167 patients atteints de glioblastome en première ou deuxième rechute entre bévacizumab seul et bévacizumab + irinotécan. Cette association a permis d'obtenir un taux de réponse de l'ordre de 30 % et une SSP de 50 % versus, respectivement, 10 % et 20 % avec les molécules de chimiothérapie classique. Le traitement était bien toléré, avec les effets indésirables classiques du bévacizumab. L'actualisation de cette année a montré une SSP à 6 mois de 42,6 % et 50,3 %, et une médiane de survie de 9,33 mois et 8,90 mois

pour les bras bévacizumab seul et bévacizumab + irinotécan. De plus, elle a révélé un taux de longs survivants de 16 à 17 % à 24 mois et de 11 à 16 % à 30 mois. La comparaison indirecte avec les études antérieures suggère un bénéfice du bévacizumab dans cette population. Malgré l'absence d'étude de phase III, l'association bévacizumab-irinotécan est devenue le nouveau standard à la progression depuis 2009 aux États-Unis, et des démarches sont en cours pour permettre son utilisation en France malgré le récent refus de EMEA.

Plusieurs études vont désormais étudier l'intérêt du bévacizumab en première ligne de traitement en association avec la radio-chimiothérapie concomitante, notamment l'étude de phase III AVAGLIO en cours de recrutement en France.

### Carcinome avec primitif inconnu

Les cancers avec primitif inconnu (CAPI) sont un défi pour les oncologues. Ces cancers se caractérisent en effet par une diffusion métastatique précoce sans diagnostic clair du primitif. Leur pronostic reste mauvais, avec une survie médiane de 8 mois, malgré les progrès diagnostiques (iconographiques, immunohistochimiques) et thérapeutiques de ces dernières années. Un des axes de développement récent dans les CAPI est l'identification d'une origine supposée à l'aide des technologies d'analyse de l'ARN ou de l'ADN (14). Ainsi, différentes plates-formes ont été développées pour permettre, à partir d'une signature génomique, de prédire le primitif, comme CUPprint®, Patchwork ou CancerTYPE ID® (signature de 92 gènes en RT-PCR).

J.D. Hainsworth et al. (*abstr.* 10540) ont présenté, lors de la session poster, les résultats préliminaires d'une étude de phase II utilisant la signature CancerTYPE ID® pour identifier l'origine de patients atteints de CAPI. Sur 110 patients inclus, 66 patients ont été analysés : le profil moléculaire a identifié en particulier 10 patients avec un cancer du pancréas, 8 avec un cancer du côlon, 8 avec un cancer de la vessie, 5 avec un cancer du poumon, et 3 avec un cancer du rein et du foie. Le traitement de ces patients était adapté au type de cancer primitif supposé par le test CancerTYPE ID®. La plupart des patients ont présenté une RO, et plus de 50 % avaient une maladie stable après 6 mois de traitement. La survie médiane était de 12,85 mois, ce qui semble encourageant. Cette étude suggère qu'il serait intéressant d'adapter le traitement des patients avec CAPI aux données de biologie moléculaire.



Un essai international soumis par le Groupe français d'étude des CAPI (GEFCAPI) va ouvrir dans les mois à venir : l'étude "GEFCAPI 04-The à la carte CUP of T trial", dont l'investigateur principal est K. Fizazi, est un essai international de phase III randomisé, multicentrique, qui cherchera à démontrer la supériorité potentielle d'un traitement "à la carte" orienté par les résultats de l'analyse moléculaire sur micropuces (test Pathwork® Tissue Of Origin LDT, chimiothérapie cytotoxique et/ou thérapie ciblée) par rapport à une chimiothérapie empirique chez les patients atteints de CAPI. Cette étude a pour objectif de montrer un gain cliniquement significatif en SSP.

## Conclusion

Les présentations de l'ASCO 2010 nous ont permis de mieux percevoir les enjeux de la cancérologie du XXI<sup>e</sup> siècle. Si nous souhaitons améliorer le pronostic des patients atteints de cancer, nous devons pouvoir déterminer le plus finement possible les altérations moléculaires. Cela sera en partie réalisé grâce au développement de nouvelles technologies comme le Sequenom ou le BEAMing® pour la recherche de mutations. De plus, le développement des nouveaux médicaments permet d'entrevoir de l'espoir pour des maladies dites "orphelines", ou résistantes aux traitements de chimiothérapie. ■

## Références bibliographiques

1. Flaherty K, Puzanov I, Sosman J et al. Phase I study of PLX4032: proof of concept for V600E BRAF mutation as a therapeutic target in human cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(15s): abstr. 9000.
2. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(12):1164-72.
3. Rudin CM, Hann CL, Laterra J et al. Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *N Engl J Med* 2009;361(12):1173-8.
4. Wolchok JD, Neyns B, Linette G et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. *Lancet Oncol* 2010;11(2):155-64.
5. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study. *Ann Oncol* 2010. [Epub ahead of print].
6. Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ et al. Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol* 2006;24(15):2283-9.
7. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010. [Epub ahead of print].
8. Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. *Lancet Oncol* 2007;8(2):148-56.
9. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008;359(1):31-42.
10. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT et al. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2323-30.
11. Schlumberger M, Carlomagno F, Baudin E, Bidart JM, Santoro M. New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(1):22-32.
12. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(5):767-72.
13. Friedman HS, Prados MD, Wen PY et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4733-40.
14. Greco FA, Spigel DR, Yardley DA, Erlander MG, Ma XJ, Hainsworth JD. Molecular profiling in unknown primary cancer: accuracy of tissue of origin prediction. *Oncologist* 2010;15(5):500-6.

## Retrouvez :

**"Les actualités en neuro-oncologie"** Auteur: Olivier Chinot  
dans *La Lettre du Cancérologue*  
et *La Lettre du Neurologue* de septembre 2010.

**"L'oncogériatrie à l'ASCO 2010"** Auteur: Élisabeth Carola  
dans *La Lettre du Cancérologue* d'octobre 2010.

**"Les hémopathies malignes"** Auteur: Martine Lenoble  
dans *Correspondances en Onco-hématologie* de juillet-août-septembre 2010.

Tous les articles sont également disponibles sur

➔ [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)

