

EVOLUTION DES THÉRAPIES ANTI-CANCÉREUSES SYSTEMIQUES

PONCIN A (1), JERUSALEM G (1)

RÉSUMÉ : Avant l'avènement de la chimiothérapie dans les années 1940, le traitement du cancer était dominé par la chirurgie et la radiothérapie. Il a fallu attendre les années 2000 pour voir apparaître le développement des thérapies anti-cancéreuses ciblées, puis de l'immunothérapie. Ces traitements systémiques ont fortement modifié la prise en charge des patients en oncologie et, en particulier, au stade métastatique. Nous dressons ici un historique de ces avancées.

MOTS-CLÉS : *Cancer - Chimiothérapie - Thérapie ciblée - Immunothérapie*

EVOLUTION OF SYSTEMIC ANTI-CANCER THERAPIES

SUMMARY : Before the advent of chemotherapy in the 1940s, cancer treatment was dominated by surgery and radiation therapy. The developments of targeted anti-cancer therapies in the 2000s followed by immunotherapy have largely changed the treatment landscape in particular in the metastatic setting. Here we provide a history of these advances.

KEYWORDS : *Cancer - Chemotherapy - Targeted therapy - Immunotherapy*

INTRODUCTION

Les cancers correspondent à des proliférations cellulaires anormales, incontrôlées, et naissent de l'accumulation d'anomalies génétiques et épigénétiques variées, menant à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. Ces anomalies s'accumulant, elles vont conférer des propriétés spécifiques aux cellules cancéreuses, résumées par Hanahan et Weinberg en 2000 : l'indépendance par rapport aux facteurs de croissance, une insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance, l'échappement à l'apoptose, un potentiel de réplication illimité, la capacité de néoangiogenèse, puis d'invasion et de métastases (1). Ces propriétés définissant les cellules cancéreuses ont été étoffées et mises à jour en 2011 par les mêmes auteurs, qui vont y ajouter, notamment, les notions importantes d'interactions des cellules cancéreuses avec le stroma péri-tumoral et le système immunitaire (capacité d'échapper au système immunitaire), la capacité de dérégulation des processus énergétiques et d'instabilité génomique, à l'origine de l'accumulation de mutations (2).

Les thérapies anti-cancéreuses ont évolué au fur et à mesure de l'accumulation des connaissances sur l'oncogenèse, notamment afin de contrecarrer les résistances au traitement qui surviennent de manière presque systématique. Elles peuvent être soit primaires (pré-existence de clones tumoraux résistants au traitement), soit secondaires (survenue de nouvelles muta-

tions, favorisées par la pression thérapeutique). Les thérapies cancéreuses, au cours de leur développement, veillent, par ailleurs, à être de plus en plus ciblées, afin d'en réduire la toxicité, mais, aussi, à être plus personnalisées.

CHIMIOTHÉRAPIE

Les agents de chimiothérapie interagissent avec le cycle cellulaire, en ciblant principalement l'ADN, mais aussi l'ARN ou des protéines (enzymes impliquées dans la synthèse d'ADN ou d'ARN, protéines du fuseau mitotique). En réalité, les agents de chimiothérapie ne ciblent pas spécifiquement les cellules tumorales; leur action anti-cancéreuse est liée au fait que, en comparaison aux cellules normales de l'organisme, le tissu tumoral contient une proportion plus importante de cellules en cycle cellulaire, c'est-à-dire en prolifération (3, 4). Ceci explique aussi que les tumeurs agressives, qui progressent rapidement (tels les cancers du sein triple négatif ou les cancers du poumon à petites cellules), sont plus chimiosensibles.

Les premiers agents de chimiothérapie, les moutardes azotées puis les anti-folates, ont été découverts, de façon fortuite, lors de la 2^{ème} guerre mondiale. De multiples agents ont, ensuite, été découverts, soit également de manière fortuite, soit de manière plus rationnelle. Le développement de modèles murins de cancer durant la seconde moitié du XX^{ème} siècle mais aussi le financement croissant de la recherche ont, notamment, permis le développement de ces agents de chimiothérapie (5).

Devant l'apparition de résistances au traitement, il a été tenté d'en augmenter l'efficacité de diverses façons. D'une part, en associant

(1) Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.

différents agents : le rationnel consiste à réduire le nombre de clones résistants et l'acquisition de résistances secondaires, grâce à des mécanismes d'action distincts, mais aussi de limiter les effets secondaires en combinant des agents aux profils de toxicités différents (3). Les premières polychimiothérapies ont été menées dans les années 1960, en hématologie. Ainsi, la combinaison «VAMP» (vincristine, méthotrexate, 6-mercaptopurine, prednisone), utilisée dans le traitement des leucémies lymphoblastiques aiguës chez l'enfant, a permis d'augmenter le taux de rémission de 25 à 60 % (6). D'autre part, il y a l'intensification des doses par cycle de chimiothérapie ou la réduction de l'intervalle entre les cycles : le rationnel est ici de raccourcir le temps de repopulation tumorale et de réduire l'apparition de résistances au traitement (3).

Prenons, comme exemple illustratif, l'histoire de la chimiothérapie adjuvante du cancer du sein : une chimiothérapie adjuvante (après la prise en charge chirurgicale) est proposée depuis les années 1960, consistant, dans un premier temps, en une polychimiothérapie associant le cyclophosphamide, le méthotrexate et le 5-FU (CMF). En comparaison à la surveillance seule, ce traitement combiné a permis une réduction du risque de rechute et de décès de, respectivement, 24 % et 14 %. Sont ensuite arrivées, dans les années 1980, les anthracyclines. Les différents régimes à base d'anthracycline (FAC : 5-FU, doxorubicine, cyclophosphamide; FEC : 5-FU, épirubicine, cyclophosphamide; AC : doxorubicine et cyclophosphamide) ont permis une réduction du risque de rechute de 11,2 % et de décès de 16 % par rapport au CMF. Ainsi, dans les années 1990, le traitement de référence consistait en 6 cycles de polychimiothérapie, comprenant une anthracycline. L'ajout de taxane, dans les années 2000, a encore amélioré le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante, en termes de survie sans récurrence (diminution du risque de rechute de 14 %) et de survie globale (diminution du risque de décès de 13 %) (7, 8). Enfin, plus récemment, l'intervalle entre 2 cycles de chimiothérapie par anthracycline a été réduit de 3 à 2 semaines (schéma «dose-dense»), permettant, à nouveau, une augmentation de la survie sans récurrence et de la survie globale (9).

Ces intensifications de doses ont, notamment, été rendues possibles par l'amélioration des soins supportifs : la découverte d'antibiotiques plus efficaces, la possibilité de transfuser des plaquettes ou des globules rouges, l'arrivée de facteurs de croissance de la granulopoïèse (G-CSF),... Le facteur limitant reste, cependant,

toujours le même : la toxicité de ces agents sur les cellules saines de l'organisme, à court et long termes, et l'acquisition de résistances au traitement par les cellules tumorales.

THÉRAPIES CIBLÉES

Une meilleure compréhension des voies de signalisation régissant la prolifération et la survie cellulaire, dans les années 1980-1990, a permis le développement de thérapies ciblées. Ici, c'est la connaissance d'un mécanisme oncogénique spécifique qui a mené au développement rationnel d'une thérapie moléculaire ciblée contre cette anomalie. Comme signalé précédemment, il existe une multitude d'anomalies moléculaires ciblables en oncologie, résumées dans les célèbres «Hallmarks du cancer» (1, 2).

Ainsi, le premier inhibiteur de tyrosine kinase, l'imatinib, a été découvert dans la seconde moitié des années 1990 et mis sur le marché en 2001; il a révolutionné le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC). La LMC est une maladie myéloproliférative qui évolue, classiquement, en trois phases : une phase chronique, une phase accélérée et une phase blastique. Elle est caractérisée, dans plus de 95 % des cas, par une anomalie cytogénétique spécifique : une translocation entre les chromosomes 9 et 22 (chromosome de Philadelphie), qui aboutit à la fusion des gènes BCR et ABL. Ceci entraîne la traduction d'une oncoprotéine de fusion BCR-ABL à l'activité tyrosine kinase dérégulée, qui va activer une série de voies de signalisation en amont impliquées dans la prolifération cellulaire et l'inhibition de l'apoptose, à l'origine de la transformation maligne (10). Jusqu'à l'arrivée de l'imatinib, le traitement standard de la LMC, dans sa phase chronique, consistait en l'association d'interféron- α et de cytarabine et l'allogreffe de moelle osseuse chez les patients les plus jeunes. L'identification de la protéine de fusion BCR-ABL et de son activité tyrosine kinase nécessaire à sa fonction, a mené à la conception et au développement d'inhibiteurs spécifiques. C'est ainsi que le STI571 (imatinib) a été sélectionné parmi d'autres molécules en développement pré-clinique : il s'agissait d'un inhibiteur puissant de l'activité tyrosine kinase de la protéine de fusion BCR-ABL, mais aussi de PDGFR et de c-kit. Son efficacité dans le traitement de la phase chronique de la LMC a, ensuite, été confirmée en clinique (11). L'étude de phase III, comparant l'imatinib à l'association interféron- α plus cytarabine a observé, à 18 mois, 87 % de réponses cytogénétiques majeures avec l'imatinib (*versus*

35 % avec l'interféron- α plus la cytarabine) et ce, avec une meilleure tolérance (12). La LMC est devenue une maladie chronique avec peu de progression vers la phase blastique, la survie à 5 ans rejoignant ainsi celle d'une population similaire sans LMC. Il s'agit toujours du traitement standard de première ligne de la LMC. Il est remarquable de constater que des réponses moléculaires complètes (absence de transcrite BCR-ABL détecté en PCR) ont été observées avec l'imatinib. L'étude française STIM a montré la faisabilité d'un arrêt de traitement chez ces patients : l'imatinib a été stoppé chez 100 patients en réponse moléculaire complète depuis au moins 2 ans. A un an de suivi, 40 % des patients présentaient toujours une réponse moléculaire complète et la reprise du traitement en cas de récurrence moléculaire s'accompagnait d'un retour en réponse moléculaire complète (13). L'imatinib est, également, utilisé dans le traitement de certaines tumeurs solides telles que les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) métastatiques, dans lesquelles on retrouve fréquemment une mutation de kit ou de PDGFR alpha (14).

L'activité des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la LMC a ouvert la voie au développement d'autres inhibiteurs spécifiques d'altérations moléculaires au niveau des voies de signalisation impliquées dans le cancer. Dans un premier temps, les thérapies ciblées ont été développées contre des récepteurs cellulaires. Elles ciblent maintenant également des tyrosines kinases intracellulaires ou des enzymes intranucléaires. Ainsi, il existe des inhibiteurs de la prolifération cellulaire (traitements dirigés contre les récepteurs membranaires, anti-HER2 et anti-EGFR), ou des inhibiteurs des voies de signalisation en aval (inhibiteurs de BRAF, de MEK ou de mTOR), des inhibiteurs du cycle cellulaire (inhibiteurs des CDK4/6 développés dans le cancer du sein), des inhibiteurs de l'angiogenèse ou des inhibiteurs de PARP, une enzyme impliquée dans la réparation des lésions de l'ADN.

On décrit, classiquement, deux grandes classes de thérapies ciblées : les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI, suffixe «-ib») et les anticorps monoclonaux («-mab»). Les premiers sont des petites molécules ayant une bonne biodisponibilité orale et une courte demi-vie. Il faut prêter une attention particulière au risque d'interactions médicamenteuses, notamment avec leurs inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques ou les anticoagulants oraux, notamment. Ils agissent au niveau de la partie intra-cellulaire des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase. Les seconds sont de grosses molécules administrées par voie parentérale et

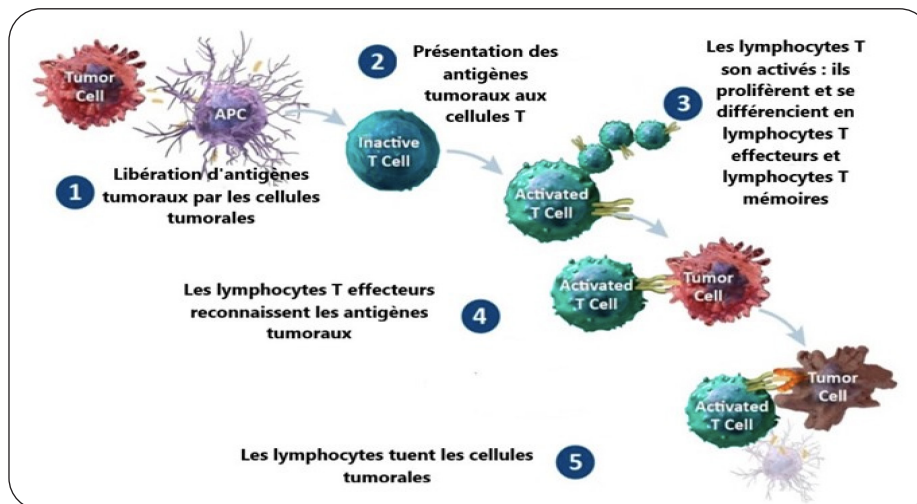
agissant sur la partie extra-cellulaire des récepteurs membranaires. Ils sont plus spécifiques d'un récepteur alors que les TKI sont souvent «multi-cibles» (15, 16).

Comme mentionné dans l'introduction, on considère souvent que le cancer est une maladie du génome, secondaire à une accumulation d'anomalies génétiques variées (carcinogenèse multi-étapes); cette accumulation de mutations explique l'évolution progressive d'une cellule normale vers une cellule cancéreuse. Il est donc parfois difficile de comprendre que cibler une seule de ces anomalies puisse avoir un impact thérapeutique. Cependant, parfois, la survie et la prolifération de la cellule cancéreuse reposent sur un seul oncogène, c'est ce qu'on appelle l'addiction oncogénique. Ceci a été décrit, pour la première fois au début des années 2000, avec des études sur l'oncogène Myc. Cette vulnérabilité de la cellule cancéreuse va donc être exploitée, afin d'aboutir à un arrêt de la prolifération cellulaire (17). La complexité des voies de signalisation intra-cellulaires et les nombreuses communications entre ces voies expliquent, cependant, la survenue de mutations et de résistances (*de novo* ou secondaires). Par ailleurs, même si ces traitements sont dits «ciblés», ils ne sont pas dépourvus de toxicités, parfois graves (par exemple, une pneumopathie interstitielle induite par les inhibiteurs de l'EGFR). Il n'est donc pas surprenant que ces médicaments, qui ont un effet cytostatique et pas cytotoxique, soient surtout utiles pour le traitement d'un cancer métastatique. L'administration se fait jusqu'à la progression. L'effet sur la survie sans progression est beaucoup plus important que l'effet sur la survie globale. Il n'y a que quelques exceptions où le traitement est administré en situation adjuvante. En particulier, pour les cancers du sein avec amplification du gène HER2, le trastuzumab a permis d'observer un taux de guérison nettement plus important si on combine ce traitement anti-HER2 avec la chimiothérapie.

IMMUNOTHÉRAPIE

L'immunothérapie des cancers n'est pas neuve. Dès 1891, le chirurgien Coley a inoculé du streptocoque au pourtour de tumeurs osseuses ou des tissus mous inopérables, dans le but d'entraîner une réaction inflammatoire et un effet antitumoral (18). En 1909, Ehrlich a proposé le concept d'immunosurveillance, suggérant que les cellules tumorales sont reconnues par le système immunitaire et éliminées par celui-ci avant la survenue de manifesta-

Figure 1. Les lymphocytes T jouent un rôle important dans l'immunité anti-tumorale (adaptée de «The Oncologist») (23). APC : cellule présentatrice d'antigène



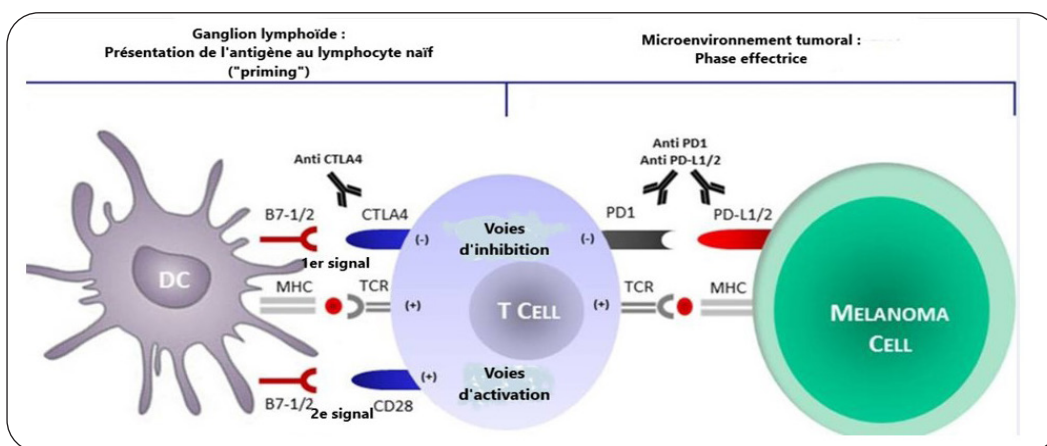
tions cliniques (19). Ce concept a été étoffé, au cours des années suivantes, pour mener à celui de l'immunoédition en 2002. Ce concept plus dynamique postule l'existence de trois phases au cours du développement tumoral (les 3 E) : l'élimination des cellules tumorales par les cellules immunitaires (notamment les cellules NK et les lymphocytes T), l'équilibre et l'échappement au système immunitaire (20). Les cellules tumorales sont, en effet, reconnues comme «anormales» par le système immunitaire suite à l'accumulation de mutations entraînant la formation de néoantigènes, l'expression d'antigènes viraux, ou encore l'expression d'antigènes du soi, mais de manière aberrante (antigènes de différenciation ou des lignées germinales) ou excessive (par exemple, la surexpression de HER2 dans certains cancers du sein) (19, 21). Ces cellules tumorales, reconnues par le système immunitaire, sont éliminées dans un premier temps (Figure 1). Mais, au fil de l'évolution tumorale, ces cellules cancéreuses vont réussir à échapper au système immunitaire via différents mécanismes : une moindre reconnaissance des cellules tumorales par les cellules immunitaires (perte d'expression d'antigènes tumoraux ou du complexe majeur d'histocompatibilité), une survie ou une résistance accrue des cellules tumorales à l'apoptose induite par les lymphocytes T cytotoxiques (par exemple, via l'augmentation de l'expression de la protéine anti-apoptotique BCL-2 ou l'expression de signaux de co-inhibition des lymphocytes), ou encore, le développement d'un microenvironnement tumoral immunosuppresseur, notamment

via le recrutement de cellules immunosuppressives telles que les lymphocytes T régulateurs et la production de cytokines immunosuppressives (19, 20). En outre, l'exposition constante des lymphocytes T aux antigènes tumoraux induit la surexpression de molécules de co-inhibition (voir ci-dessous) et, finalement, leur épuisement (19, 22). Ce concept d'immunoédition illustre le double rôle du système immunitaire face au cancer : il peut soit avoir un rôle antitumoral, soit favoriser un climat d'immunotolérance favorable au développement tumoral.

Ces concepts étaient fort théoriques et de nombreux scientifiques étaient sceptiques quant à l'intérêt de l'immunothérapie en oncologie, jusqu'à l'arrivée des inhibiteurs des points de contrôle immunitaires, plus communément appelés «inhibiteurs de checkpoint», en 2011 (24). C'est également en 2011 que «l'échappement au système immunitaire» a été intégré aux propriétés définissant les cellules cancéreuses.

Plus précisément, l'activation d'un lymphocyte T naïf nécessite deux signaux : le premier correspond à la liaison de l'antigène, porté par le CMH I, et le récepteur spécifique des lymphocytes T (TCR); le second est un signal de co-stimulation et correspond à l'activation du récepteur CD28 des lymphocytes par son ligand B7, situé à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. Si ce signal de co-stimulation est absent, on observe une anergie des lymphocytes. Dans des conditions physiologiques, à côté de ce système de co-stimula-

Figure 2. CTLA4 et PD1 régulent l'activation des lymphocytes T à différents niveaux (adaptée de «Oncotarget») (22).



tion, il existe des mécanismes de co-inhibition, dont le rôle est de pondérer, voire éviter, une activation excessive des lymphocytes. L'activité des lymphocytes est le reflet de cette balance entre signaux de co-stimulation et de co-inhibition et ces mécanismes de co-inhibition sont importants pour la tolérance périphérique des cellules du soi, mais aussi pour la tolérance des cellules cancéreuses. Toute une série de molécules co-inhibitrices (CTLA4, PD1, LAG-3, VISTA,...) ou co-activatrices (CD28, OX40, ICOS, GITR,...) ont été découvertes. Un des principes de l'immunothérapie en oncologie est, donc, de développer des anticorps antagonistes des molécules de co-inhibition ou des anticorps agonistes des molécules de co-stimulation, afin de stimuler ou restaurer l'immunité anti-tumorale (25). On ne cible donc plus directement les cellules tumorales, mais le système immunitaire du patient.

En pratique, deux grands types d'inhibiteurs de checkpoint sont utilisés en routine depuis 2011 et 2014, respectivement : les anti-CTLA4 et les anti-PD1/PD-L1. Les premiers bloquent l'interaction de CTLA4 et de B7 au niveau des ganglions lymphatiques, c'est-à-dire assez précocement dans l'activation du lymphocyte T. Les seconds agissent plus en amont, en bloquant l'interaction de PD1 et de son ligand (PD-L1) au niveau des lymphocytes effecteurs, au sein de la tumeur (Figure 2). PD-L1 peut être exprimé par les cellules tumorales ou d'autres cellules du microenvironnement tumoral, l'interaction PD1/PD-L1 mène à l'épuisement des lymphocytes T et limite la réponse immunitaire (25).

Ces traitements ont révolutionné la prise en charge de toute une série de cancers, d'abord les mélanomes, puis les cancers du poumon, mais aussi le lymphome de Hodgkin, les cancers des voies urinaires, de Merkel, ou encore

Inhibiteurs de checkpoint	Utilisation en routine
Anti-CTLA-4	
Ipilimumab (Yervoy®)	Mélanome, cancer du rein
Anti-PD-1	
Nivolumab (Opdivo®)	Mélanome, cancer du poumon non à petites cellules, cancers ORL, cancer du rein, cancer urothélial, lymphome de Hodgkin
Pembrolizumab (Keytruda®)	Mélanome, cancer du poumon non à petites cellules, cancers ORL, cancer du rein, cancer urothélial
Anti-PD-L1	
Atézolizumab (Tecentriq®)	Cancer du poumon non à petites cellules, cancer du poumon à petites cellules, cancer urothélial, cancer du sein triple négatif
Durvalumab (Imfinzi®)	Cancer du poumon non à petites cellules
Avélumab (Bavencio®)	Carcinome de Merkel, cancer du rein

Tableau I. Inhibiteurs de checkpoint couramment utilisés en clinique.

ORL (Tableau I). Globalement, on observe, avec les anti-PD1 ou PD-L1, des taux de réponse objective oscillant entre 13 et 38 %, tous types de cancers confondus, ce qui peut paraître modeste (26, 27). En réalité, ce qui est le plus innovant avec ces traitements, ce sont les longues durées de réponse observées, avec des courbes de survie qui présentent un plateau. Ces réponses durables sont le reflet de la génération de lymphocytes T mémoires anti-tumoraux et d'un «recul» vers la phase d'équilibre (voire d'élimination ?), ce qui est assez exceptionnel pour des cancers métastatiques (25). Ceci engendre, cependant, de nombreuses questions. D'une part, comment mieux sélectionner cette petite proportion de patients qui va répondre au traitement ? On observe généralement une corrélation entre la réponse au traitement et l'expression de PD-L1, la charge mutationnelle tumorale ou l'infiltration lymphocytaire intra-tumorale (24). Ces biomarqueurs prédictifs de réponse ne sont cependant pas complètement validés et restent imparfaits. D'autre part, puisqu'il existe de longs répondeurs, quand faut-il arrêter le traitement ?

Ces traitements sont également révolutionnaires en termes de toxicité : il s'agit de toxicités complètement différentes des traitements oncologiques précédents, dysimmunes, liées à une stimulation exagérée d'une population de lymphocytes T réactive contre un antigène du soi. Théoriquement, tout organe peut être touché. Le plus fréquemment, nous observons une certaine fatigue, un rash maculo-papulaire, des colites mimant des maladies de Crohn, des pneumopathies interstitielles, des toxicités endocriniennes (thyroïdites, hypophysites) ou des hépatites. Ces manifestations indésirables sont peu fréquentes (6 à 14 % d'effets secondaires nécessitant une hospitalisation), mais parfois graves. Il est important d'éduquer le patient et les médecins pour un diagnostic et une prise en charge précoces qui consisteront, le plus souvent, en un arrêt du traitement et une corticothérapie (23). Il convient également de prendre en considération leur «toxicité financière», compte tenu du coût très élevé de ces nouveaux traitements.

Ces traitements ont été initialement réservés aux cancers métastatiques, mais leur intérêt en situation non métastatique prend de l'ampleur. Par exemple, dans le cancer du poumon non à petites cellules de stade III non opérable, l'étude PACIFIC a étudié l'intérêt du durvalumab, un anti-PD-L1, en traitement de maintenance après radio-chimiothérapie. Cette immunothérapie de maintenance triple la survie médiane sans progression (17 *versus* 6 mois avec le placebo)

(28). Son intérêt a, également, été démontré dans le mélanome (29). De nombreuses études cliniques sont en cours dans différents types de cancers.

Enfin, d'autres immunothérapies sont en cours de développement : d'autres molécules inhibitrices des mécanismes de co-inhibition ou activatrices de molécules de co-activation des lymphocytes T, des vaccins thérapeutiques, des transferts adoptifs de lymphocytes T, des molécules activatrices des cellules NK ou inhibitrices des lymphocytes T régulateurs,...(19, 22). Il existe des milliers d'études pré-cliniques et cliniques en cours concernant l'immunothérapie.

COMBINAISONS

Afin d'améliorer encore la survie des patients, toute une série de combinaisons thérapeutiques sont étudiées, associant chimiothérapie, immunothérapie et/ou thérapie ciblée, ou encore, différentes molécules d'immunothérapie.

Plusieurs éléments sont en faveur d'une association chimiothérapie et immunothérapie : la chimiothérapie permet d'obtenir une cytoréduction tumorale plus rapide, celle-ci allant de pair avec la réduction du microenvironnement immunosuppresseur, certains agents de chimiothérapie sont à l'origine d'une mort cellulaire «immunogénique», augmentant la libération d'antigènes tumoraux et stimulant le système immunitaire, d'autres agents de chimiothérapie favorisent l'inhibition des lymphocytes T régulateurs, d'autres encore, en favorisant la normalisation de la vascularisation tumorale, accélèrent l'infiltration tumorale lymphocytaire en facilitant leur «homing» (30).

En pratique, en oncologie thoracique, un des traitements de référence des cancers du poumon métastatiques associe immunothérapie et chimiothérapie. Par exemple, pour les cancers du poumon de type non épidermoïde, sans addiction oncogénique, le traitement combiné (chimiothérapie et pembrolizumab), comparé à la chimiothérapie seule (platine-alimta), augmente le taux de réponse de 19 à 48 % et diminue de 50 % le risque de décès (31). Dans le cancer du rein, d'autres traitements de référence associent thérapie ciblée et immunothérapie ou encore double immunothérapie. De nombreuses autres associations sont en cours d'études cliniques.

CONCLUSION

Ces dernières années, nous avons pu observer une révolution des thérapies anti-cancéreuses, d'abord dans la façon de penser et de générer les thérapies ciblées, puis en changeant de cible avec l'immunothérapie. Ces thérapies se révèlent efficaces, mais pas encore assez longtemps et/ou chez trop peu de patients en situation métastatique. Ces nombreuses nouvelles armes rendent toutefois possibles une multitude d'associations, en cours d'étude, qui permettront sans doute de progresser. Le numéro thématique de 2021 de la Revue Médicale de Liège sera entièrement consacré à la problématique des cancers et permettra de faire le point sur les nouvelles avancées dans ce domaine en pleine révolution.

BIBLIOGRAPHIE

- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;**100**:57-70.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer : the next generation. *Cell* 2011;**144**:646-74.
- Soria JC, Vignot S, Massard C, et al. Cours de chimiothérapie antitumorale et traitement médical du cancer, XXVIIIe cours de Gustave-Roussy. *Le book* 2013;12-6.
- Dickens E, Ahmed S. Principles of cancer treatment by chemotherapy. *Surgery* 2018;**36**:134-38.
- Morrison WB. Cancer chemotherapy : an annotated history. *J Vet Intern Med* 2010;**24**:1249-62.
- DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008;**68**:8643-53.
- Frénel JS, Campone M. Chimiothérapie des cancers du sein non métastatiques : état des lieux en 2010. *J Gynécol Obst Biol Reprod* 2010;**39**:79-84.
- Bria E, Nistico C, Cuppone F, et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer : pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006;**106**:2337-44.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling : a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet* 2019;**393**:144-52.
- Hafroui K, Humblet-Baron S, Baron F, et al. Comment je traite... la leucémie myéloïde chronique. *Rev Med Liège* 2003;**58**:7-12.
- Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000;**105**:3-7.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;**348**:994-1004.
- Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years : the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Onco* 2010;**11**:1029-35.
- Lasota J, Miettinen M. Clinical significance of oncogenic KIT and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2008;**53**:245-66.
- Gerber DE. Targeted therapies : a new generation of cancer treatments. *Am Fam Physician* 2008;**77**:311-9.
- Kalyn R. Overview of targeted therapies in Oncology. *J Oncol Pharm Pract* 2007;**13**:199-205.
- Torti D, Trusolino L. Oncogene addiction as a foundational rationale for targeted anti-cancer therapy : promises and perils. *EMBO Mol Med* 2011;**3**:623-36.
- Bickels J, Kollender Y, Merinsky O, et al. Coley's toxin : historical perspective. *Isr Med Assoc J* 2002;**4**:471-2.
- Muenst S, Läubli H, Soysal SD, et al. The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts. *J Intern Med* 2016;**279**:541-62.
- Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, et al. New insights into cancer immunoediting and its three component phases elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol* 2014;**27**:16-25.
- Greenberg PD, Riddell SR. Tumor-specific T-cell immunity: ready for prime time? *J Natl Cancer Inst* 1992;**84**:105961.
- Passarelli A, Mannavola F, Stucci LS, et al. Immune system and melanoma biology : a balance between immunosurveillance and immune escape. *Oncotarget* 2017;**8**:106132-42.
- Pennock GK, Chow LQM. The evolving role of immune checkpoint inhibitors in cancer treatment. *Oncologist* 2015;**20**:812-22.
- Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* 2015;**348**:56-61.
- Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011;**480**:480-9.
- Hirsch L, Zitvogel L, Eggermont A, et al. PD-L1 : a cancer entity with a shared sensitivity to the PD-1/PD-L1 pathway blockade. *Br J Cancer* 2019;**120**:3-5.
- Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology : the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;**39**:1-10.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;**377**:1919-29.
- Gellrich FF, Schmitz M, Beissert S, et al. Anti-PD-1 and novel combinations in the treatment of melanoma. An update. *J Clin Med* 2020;**9**:piiE223.
- Vanneman M, Dranoff G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nat Rev Cancer* 2012;**12**:237-51.
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;**378**:2078-92.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Poncin A, Service d'Oncologie, CHU Liège, Belgique.
Email : aponcin@chuliege.be