# FARM2133

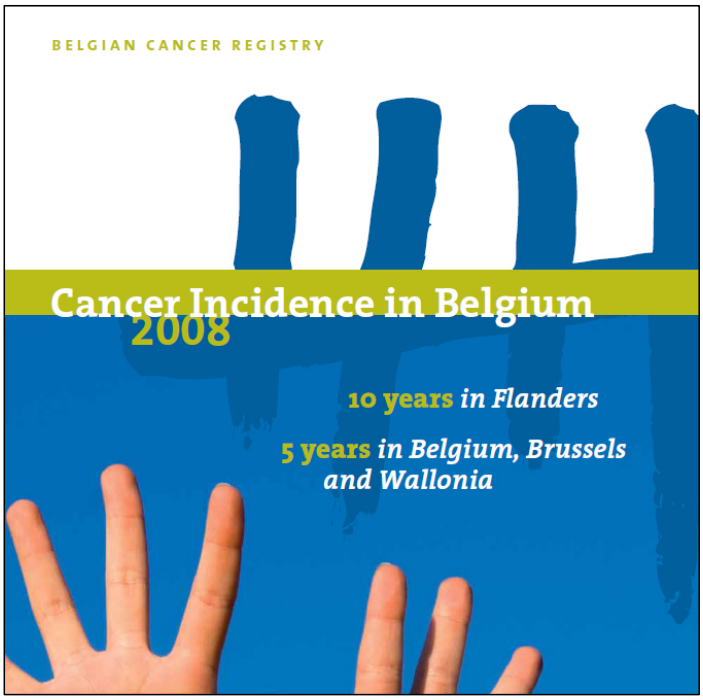
# Anti-tumoraux

Prof. O. Feron
(olivier.feron@uclouvain.be)



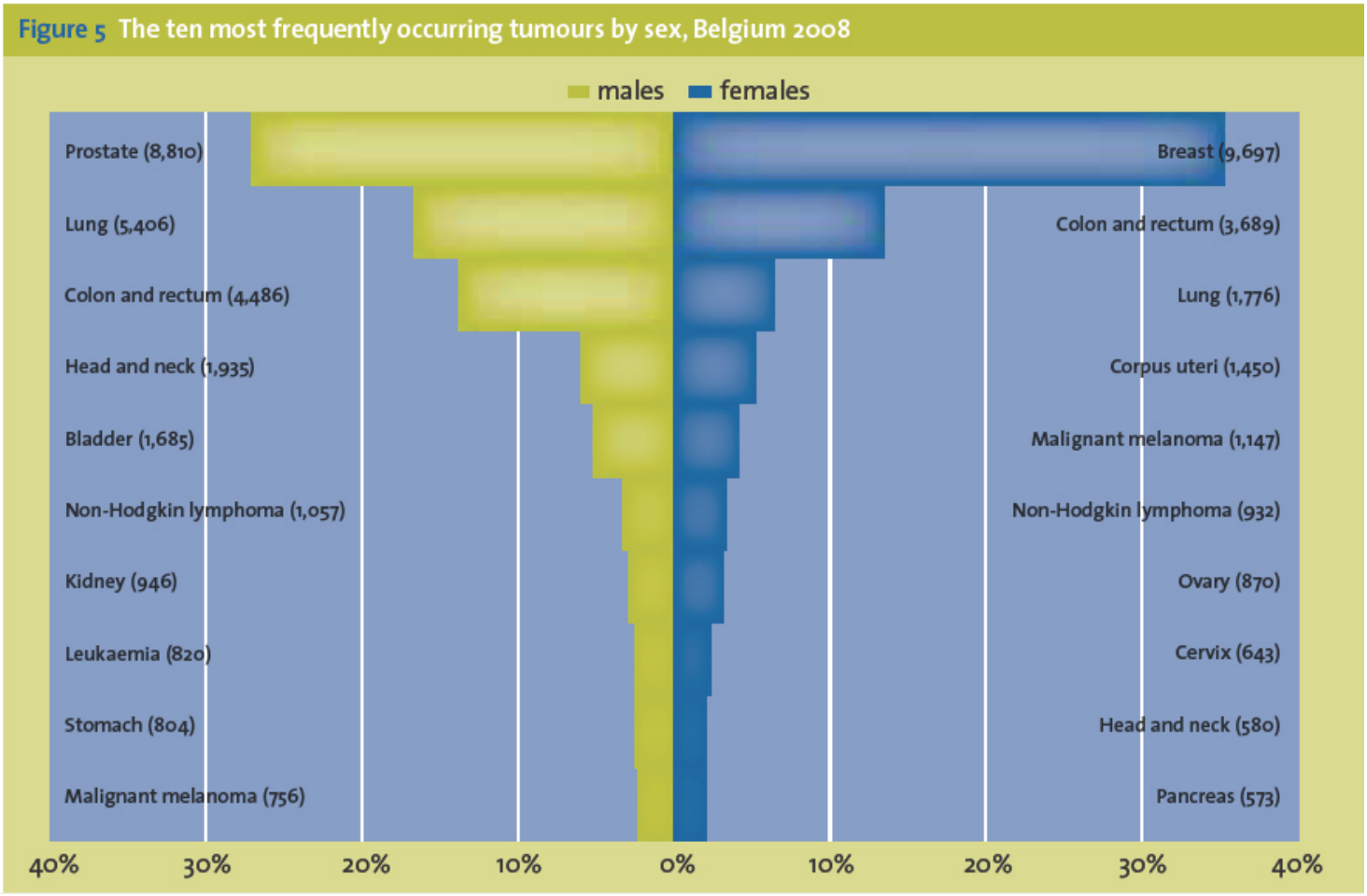
Rappel.

**Chiffres 2008 en Belgique (dévoilés en 2011):**




- ✓ 59.996 nouv. diagnostics
  - → ~1 homme sur 3
  - → ~1 femme sur 4
  - → donc 1 diagnostic / 10 min
- ✓ 26.647 décès
  - → 15.095 hommes
  - → 11.552 femmes
  - → donc 1 décès / 20 min

Rappel.




# I. Cancer - définitions

**Cancer = maladie génétique auto-adaptative**

↓

mutations, amplification, translocation, …
suite à l'action de carcinogènes (chimiques ou viraux)

↓

- activation de proto-oncogènes en oncogènes (#100)
  … généralement régulant la prolifération cellulaire
  ex: ras

- inactivation de gènes suppresseurs de tumeur ou de « stabilité génomique » (#30)
  … généralement régulant l'apoptose
  ex: p53

↓

**conférant aux cellules transformées des avantages en termes de prolifération et de survie**

**Cancer = maladie génétique auto-adaptative**

↓

- angiogenèse
  (formation de nouveaux vaisseaux sanguins)
- adaptation métabolique
  (switch glycolytique ou effet Warburg)

↓

permet de s'adapter à l'hypoxie/ischémie respectivement :
- en favorisant un apport nouveau en nutriments et oxygène
- en dépendant moins de la respiration mitochondriale



# II. Caractéristiques des cellules tumorales → implications pour la chimiothérapie

## - 1) Prolifération incontrôlée:

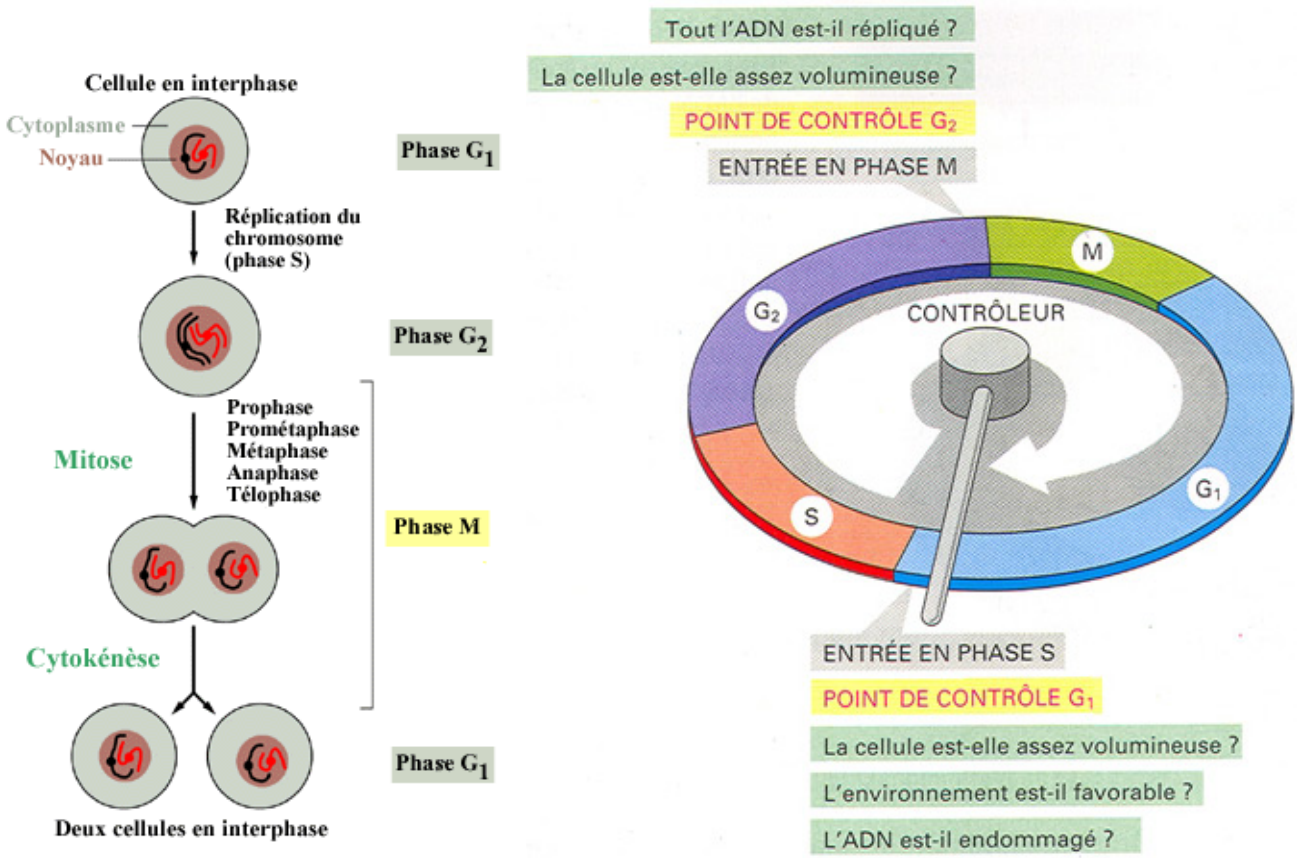
**'Absence de contrôle' et non pas 'plus grande vitesse de division' !!**

En effet, certaines cellules saines ne se divisent pas (neurones)
mais d'autres se divisent vite (moëlle osseuse, épithélium gastrointestinal).

↓

cfr oncogènes et perte de gènes suppresseurs de tumeurs « dérégulant » **le cycle cellulaire** (en stimulant la prolifération et réduisant l'apoptose)

# Le cycle cellulaire:






## Implications pour la chimiothérapie « antiproliférative »:

Le taux de cellules engagées dans le cycle cellulaire est plus élevé dans les tumeurs que dans les tissus sains et donc …

**- le nombre de cellules cancéreuses « tuées » par la chimiothérapie est plus élevé que dans la majorité des tissus sains**

**- le potentiel de réparation après une chimiothérapie est plus important dans les tissus sains**

## - 2) Dédifférenciation:

La division d'une cellule souche aboutit à la formation d'un tissu doté de fonctions déterminées résultant de la différenciation cellulaire

↓

**Une cellule tumorale est peu différenciée, voire résulte d'une dédifférenciation; d'où le statut prolifératif de nombreux cancers.**

Un traitement qui tue 99,99% des cellules tumorales réduit la tumeur de quatre ordres logarithmiques. En considérant une tumeur moyenne comprenant $10^{11}$ cellules, il en restera encore $10^{7}$ après le traitement !!

Des protocoles de **traitements répétés** doivent être mis en place pour espérer définitivement éradiquer une tumeur (note: ceci est différent des antibiotiques où le système immunitaire peut prendre le relais en-dessous d'un certain seuil d'infection)



## - 3) Invasivité - Métastatisation

Une cellule saine d'un tissu spécialisé reste confinée à ce tissu. Des facteurs de survie spécifiques (anti-apoptotiques) assurent la survie cellulaire; en cas d'échappement, la cellule « égarée » est vouée à mourir.

↓

**Une cellule tumorale perd cette contrainte de confinement; la production de protéases matricielles favorise d'ailleurs la migration dans les tissus voisins et l'expression de certains antigènes promeut préférentiellement la métastatisation dans certains organes périphériques.**

La chimiothérapie est la seule arme contre un cancer disséminé (par opposition à la radiothérapie et la chirurgie).

## III. Principaux médicaments utilisés en chimiothérapie du cancer

- Médicaments cytotoxiques
  = chimiothérapie conventionnelle
- Mabs (anticorps monoclonaux)
- Inibs (« small molecules »)
- Inhibiteurs du protéasome, de mTOR, …
- Hormonothérapie



## III. 1. Anti-tumoraux cytotoxiques:

1. Alkylants et analogues (liens covalents au niveau de l'ADN)
2. Antimétabolites (inhibent les voies de synthèse de l'ADN)
3. Antibiotiques anti-tumoraux (entravent la réplication)
4. Inhibiteurs de topo-isomérases (bloquent la réplication)
5. Inhibiteurs des microtubules (bloquent la mitose)

## 1. Agents alkylants

- contiennent des groupements chimiques capables de former des liens covalents avec des substances nucléophiles (amine, OH, SH) [dans l'ADN, l'azote en position 7 de la guanine (N7) est la cible majeure]

  Principales conséquences:

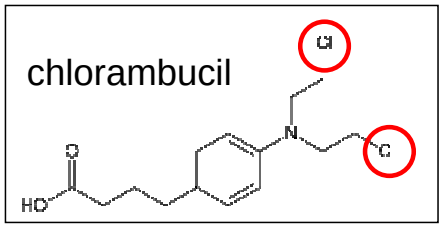
  - formation de ponts intra- et intercaténaires (car svt bi-fonctionnels)
  - excision de N7 avec cassure de la chaîne
  - appariement incorrect avec une thymine plutôt qu'une cytosine

- action majeure en phase S (lq les 2 brins d'ADN sont désappariés) avec blocage consécutif en G2



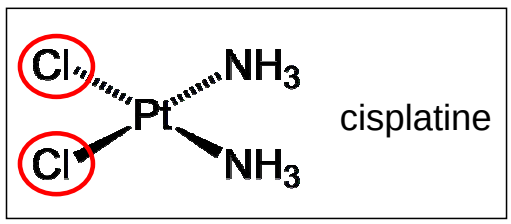
## Agents alkylants - types

- moutardes azotées
  cyclophosphamide*,
  melphalan, chlorambucil, …




- nitrosourées
  (liposolubles)

- dérivés du platine
  (cis- et carboplatine)



# Agents alkylants - mécanisme

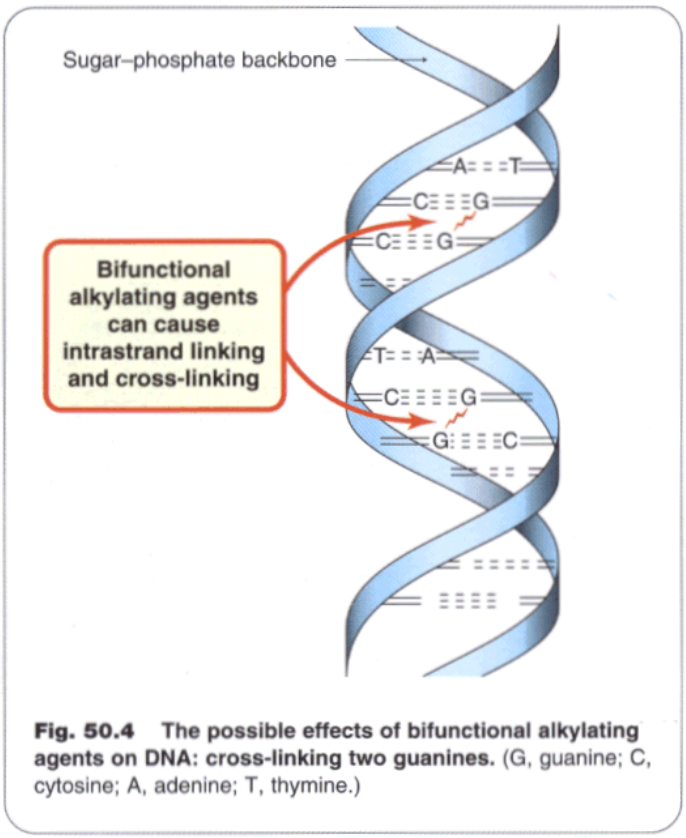
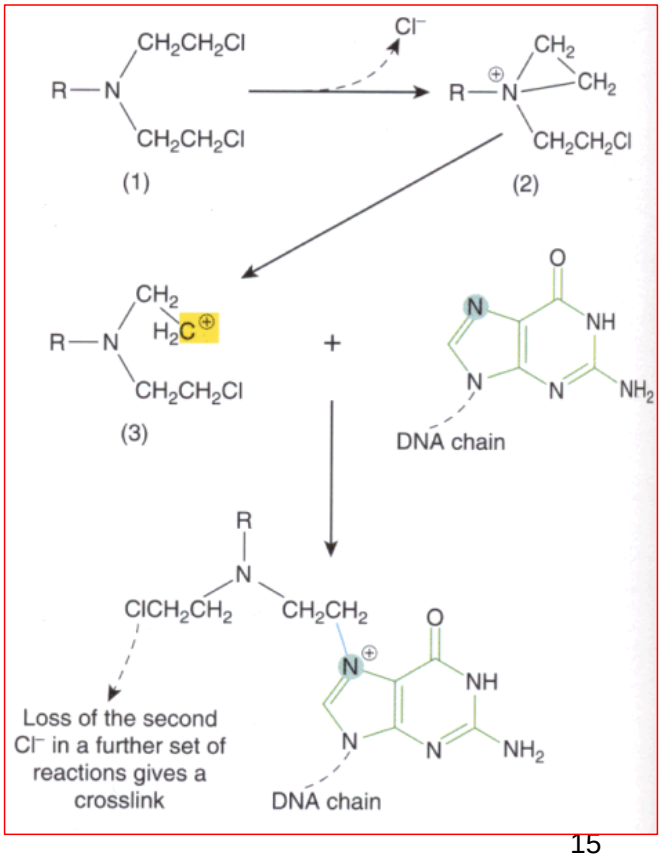



**Fig. 50.4 The possible effects of bifunctional alkylating agents on DNA: cross-linking two guanines.** (G, guanine; C, cytosine; A, adenine; T, thymine.)






# Agents alkylants – le cyclophosphamide (Endoxan™)

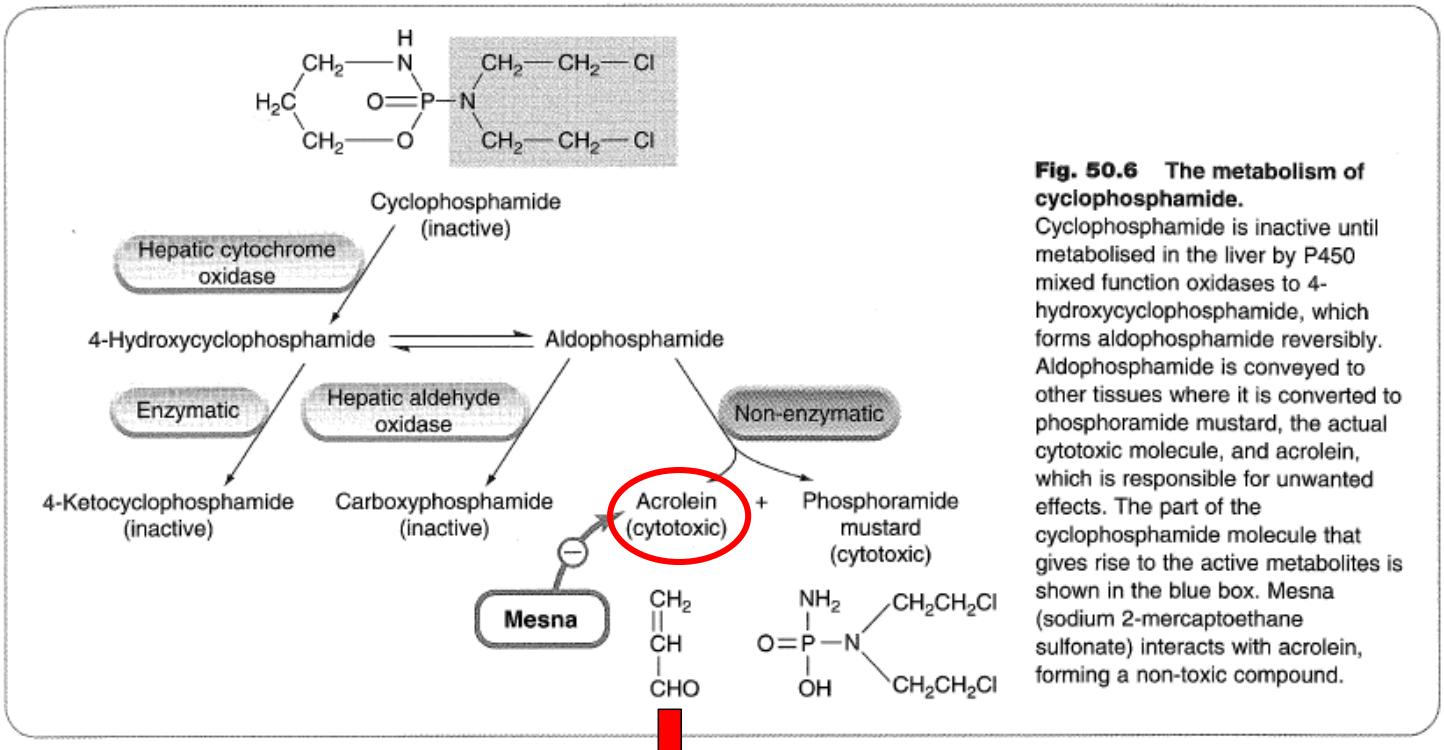



**Fig. 50.6 The metabolism of cyclophosphamide.** Cyclophosphamide is inactive until metabolised in the liver by P450 mixed function oxidases to 4-hydroxycyclophosphamide, which forms aldophosphamide reversibly. Aldophosphamide is conveyed to other tissues where it is converted to phosphoramide mustard, the actual cytotoxic molecule, and acrolein, which is responsible for unwanted effects. The part of the cyclophosphamide molecule that gives rise to the active metabolites is shown in the blue box. Mesna (sodium 2-mercaptoethane sulfonate) interacts with acrolein, forming a non-toxic compound.

cystite hémorragique

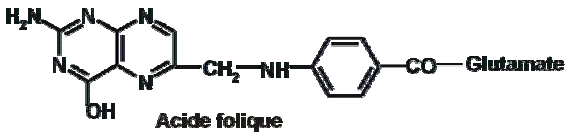
## 2. Anti-métabolites

- antagonistes de l'acide folique
  - méthotrexate
- analogues des pyrimidines
  - fluorouracil
  - cytarabine
  - gemcitabine
  - …
- analogues des purines
  - fludarabine
  - mercaptopurine
  - …

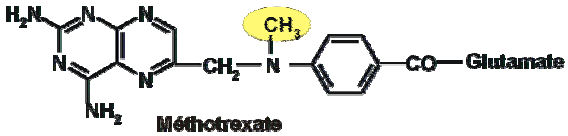


## Antagoniste de l'acide folique: le methotrexate

L'acide folique est essentiel pour la synthèse des nucléotides,
il est activement capté par les cellules et converti en polyglutamates




Acide folique




Méthotrexate

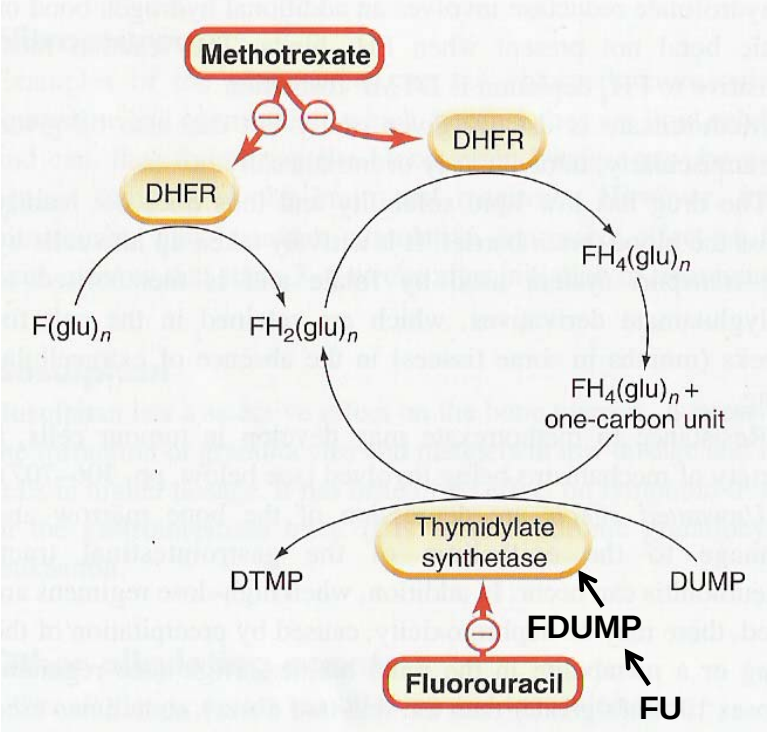
## Analogues des pyrimidines (C, T, U)

- Fluorouracil = analogue de l'uracil (précurseur de la 2'-deoxythymidine)
- Cytarabine = analogue de la 2'- déoxycytidine

## Analogues des purines (A, G)

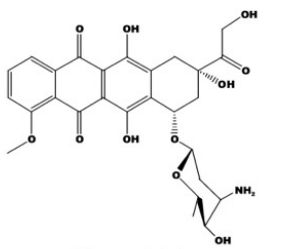
- Fludarabine = analogue de l'adénosine

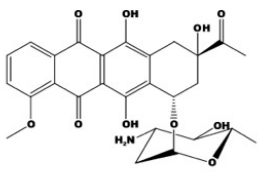
# Anti-métabolites: mécanismes

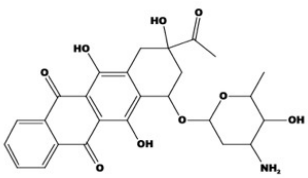


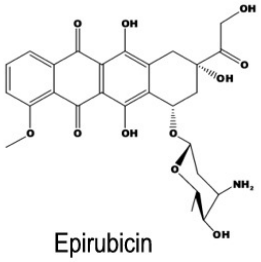

## 3. Antibiotiques anti-tumoraux

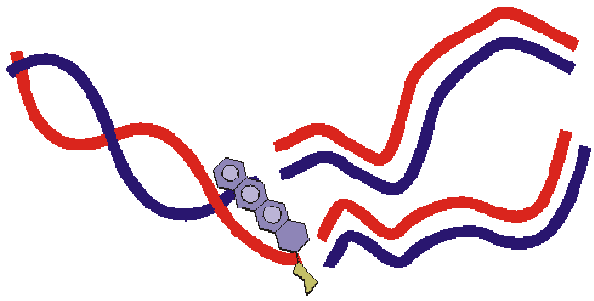
- anthracyclines (doxorubicine et analogues) et dactinomycine
  = agents intercalants et inhibiteurs de la topoisomérase II
- bléomycine
  = chélateur du fer et formation ROS via interaction avec l'$O_2$, favorisant des cassures de l'ADN
- mitomycine (= agent alkylant)


Doxorubicin


Daunorubicin

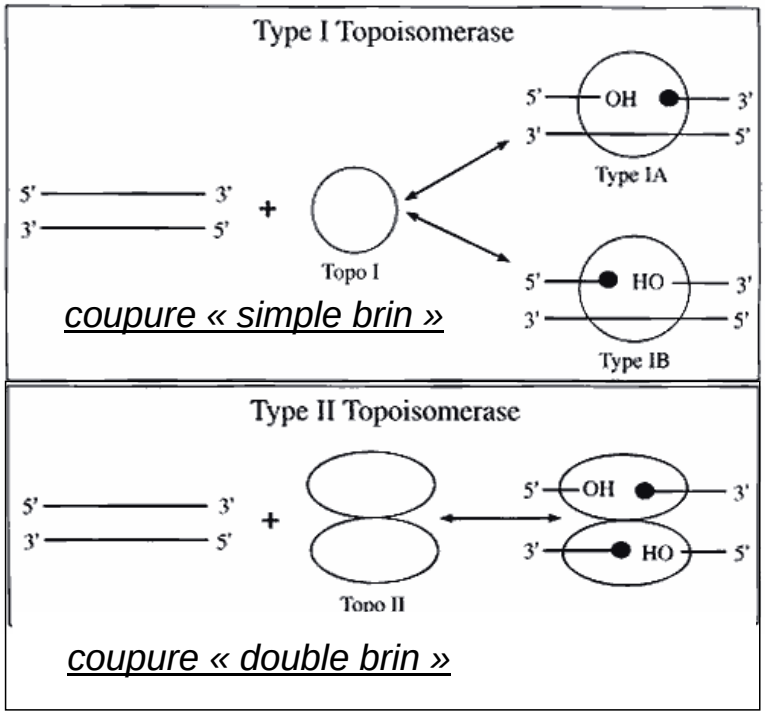

Idarubicin

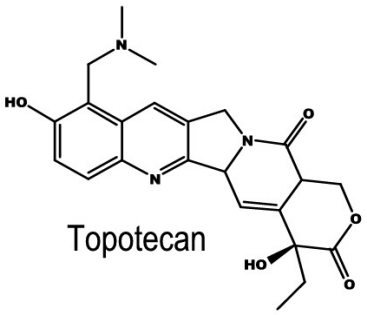

Epirubicin



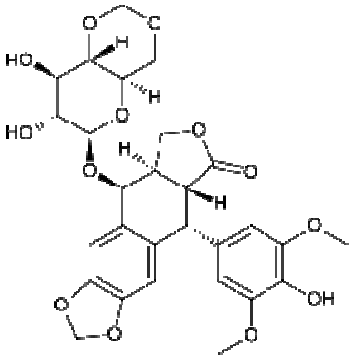
## 4. Inhibiteurs de topoisomérase

- Inhibiteurs de la topoisomérase I (irinotecan, topotécan)
- Inhibiteurs de la topoisomérase II (étoposide)



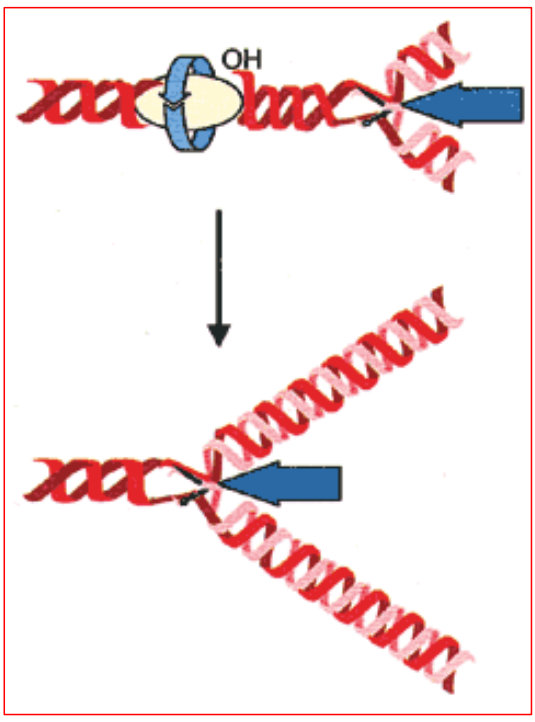

Topotecan



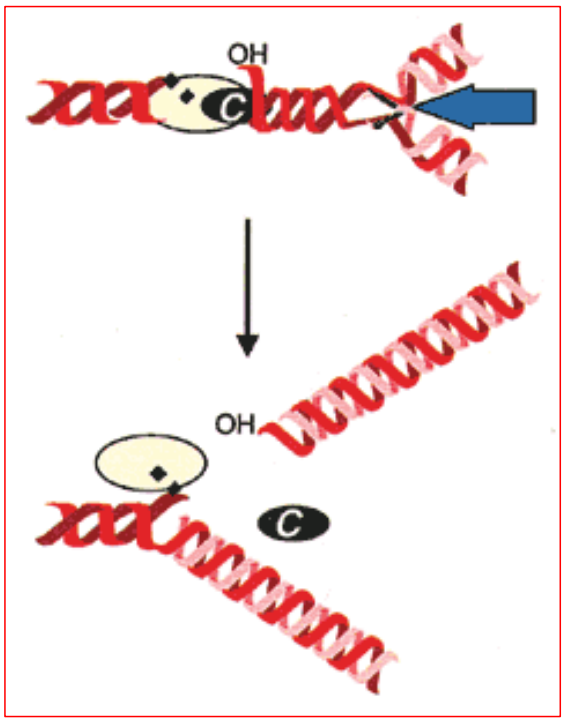

Etoposide



## Inhibiteurs de topoisomérases: mécanisme



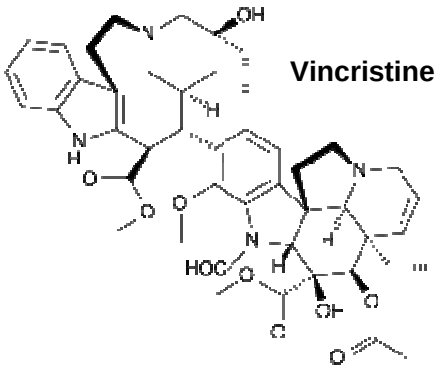

***Activité topoisomérase = introduction transitoire d'une coupure dans l'ADN pour permettre la rotation d'un brin sur l'autre et éviter la torsion de l'ADN au cours de la réplication.***



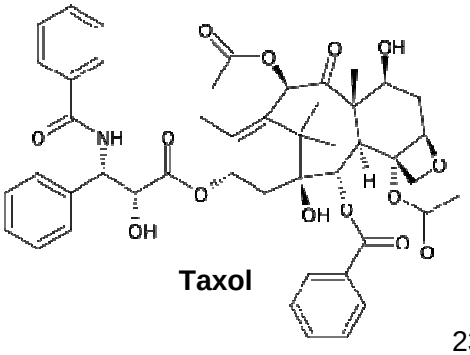

***Les inhibiteurs pharmacologiques des topoisomérases empêchent la religature du brin coupé; il s'en suit une cassure définitive de l'ADN.***

# 5. Inhibiteurs des microtubules

- Alcaloïdes de la pervenche (Vinca Rosea)
  - vincristine
  - vinblastine



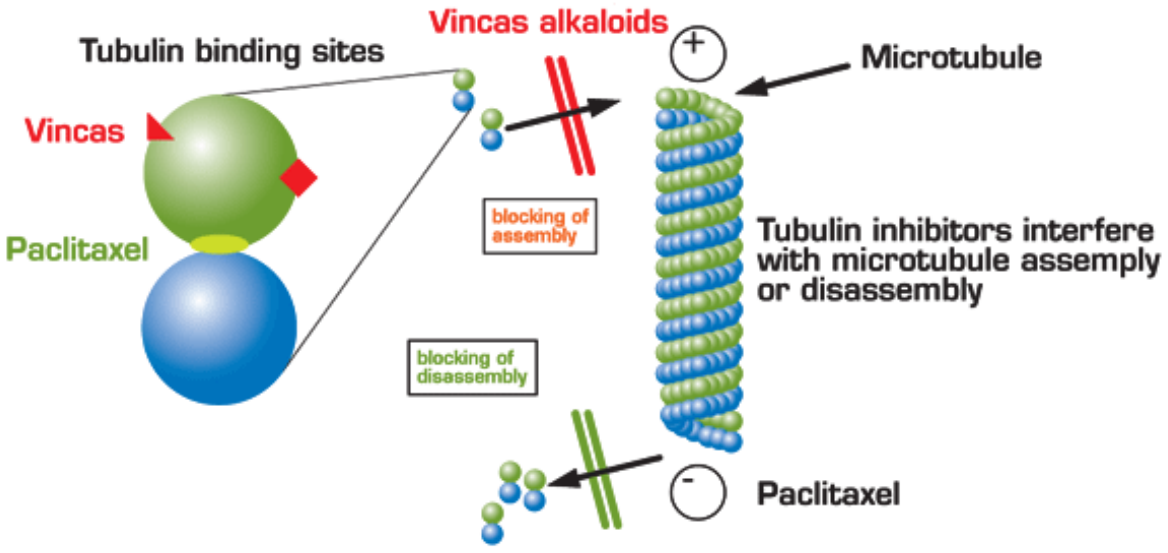

- Taxanes (Taxus)
  - paclitaxel
  - docétaxel






## Inhibiteurs des microtubules: mécanismes

***Les microtubules résultent de la polymérisation de dimères de tubuline. Présents dans l'ensemble des cellules eucaryotes, ils constituent des structures dynamiques, constamment en cours de polymérisation et de dépolymérisation.***




***Les inhibiteurs des microtubules exercent leurs effets anti-tumoraux en altérant le fuseau pendant la division cellulaire.***

***Les alcaloïdes de la pervenche bloquent la polymérisation alors que les taxanes empêche la dépolymérisation.***

# En résumé:

1. Alkylants et analogues (liens covalents au niveau de l'ADN)
2. Antimétabolites (inhibent les voies de synthèse de l'ADN)
3. Antibiotiques anti-tumoraux (entravent la réplication)
4. Inhibiteurs de topo-isomérases (bloquent la réplication)
5. Inhibiteurs des microtubules (bloquent la mitose)



**Effets secondaires de la chimiothérapie conventionnelle :**

- rapides
- précoces
- retardés

| | Effets indésirables | Alkylants | Antimétabolites | Antibiotiques | Inhib. Topo-isomérases | Inhib. microtubules |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Rapides | **Nausée-vomissements** | + : Cyclophos - Platines | + : métho | | | |
| | **Toxicité GI** | | +: 5FU | | + : irinotécan (diarrhée) | +: vinca (constip) |
| | **Toxicité veineuse** | | | + : doxo | + :étoposide | + : vinca |
| | **Hypersensibilité (fièvre, prurit, …)** | | | | | + : taxanes |
| | **Néphro- et urotoxicité** | **+: Cisplatine +: Cyclophos: (cystite hémorragique)** | **+: métho** | | | |
| | **Hépatotoxicité** | | **+: métho** | | | |

| | Effets indésirables | Alkylants | Antimétabolites | Antibiotiques | Inhib. Topo-isomérases | Inhib. microtubules |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Précoces | **Myélotoxicité** (leucopénie, thrombopénie, anémie) | +: Platines, Cyclophos | | Anthracyclines> Bléomycine (très peu myélotox) | + : étoposide | Taxanes> Vinca (peu myélotox) |
| | **Atteinte du système immunitaire** | | | | | |
| | **Asthénie** | | | | | |
| | **Mucite** | +: Cyclophos | +: 5-FU, métho | + : anthra | | + (taxanes) |
| | **Alopécie** | + : cyclophos | | + : anthra | +: topotécan | + : taxanes |



| | Effets indésirables | Alkylants | Antimétabolites | Antibiotiques | Inhib. Topo-isomérases | Inhib. microtubules |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Retardés | **Cardiomyopathies** | | | **dysrythmies, insuffisance cardiaque, infarctus** | | |
| | **Fibrose pulmonaire** | +: Busulfan | | **+: Bléomycine (10% patients)** | | |
| | **Neurotoxicité** | **+ : Platines** | + : Capecitabine : (syndrome mains-pieds) | | | **+ : Vinca (paresthésie) et Taxanes** |
| | **Infertilité, effets mutagènes et tératogènes** | | | | | |

| | Effets indésirables | Alkylants | Anti métabolites | Antibiotiques | Inhib. Topo-isomérases | Inhib. microtubules |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Rapides | **Nausée/vomissements** | + : Cyclophos - Platines | + : métho | | | |
| | **Toxicité GI** | | +: 5FU | | + : irinotécan (diarrhée) | +: vinca (constip) |
| | Toxicité veineuse | | | + : doxo | + :étoposide | + : vinca |
| | Hypersensibilité (fièvre, prurit, …) | | | | | + : taxanes |
| | Néphro- et urotoxicité | +: Cisplatine<br>+: Cyclophos: (cystite hémorragique) | +: métho | | | |
| | Hépatotoxicité | | +: métho | | | |
| Précoces | **Myélotoxicité** (leucopénie, thrombopénie, anémie) | +: Platines, Cyclophos | | Anthracyclines> Bléomycine (très peu myélotox) | + : étoposide | Taxanes> Vinca (peu myélotox) |
| | **Atteinte du système immunitaire** | | | | | |
| | **Asthénie** | | | | | |
| | Mucite | +: Cyclophos | +: 5-FU, métho | + : anthra | | + (taxanes) |
| | Alopécie | + : cyclophos | | + : anthra | +: topotécan | + : taxanes |
| Retardés | **Cardiomyopathies** | | | dysrythmies, insuffisance cardiaque, infarctus | | |
| | **Fibrose pulmonaire** | +: Busulfan | | +: Bléomycine (10% patients) | | |
| | **Neurotoxicité** | + : Platines | + : Capecitabine : (syndrome mains-pieds) | | | + : Vinca (paresthésie) et Taxanes |
| | Infertilité, effets mutagènes et tératogènes | | | | | |

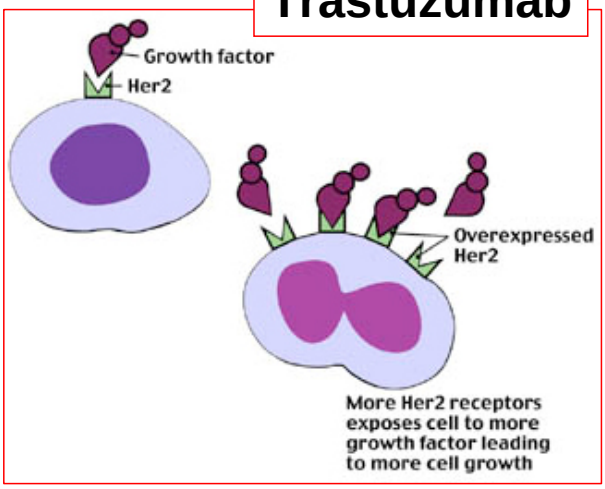
# III. 2. Mabs (anticorps monoclonaux):

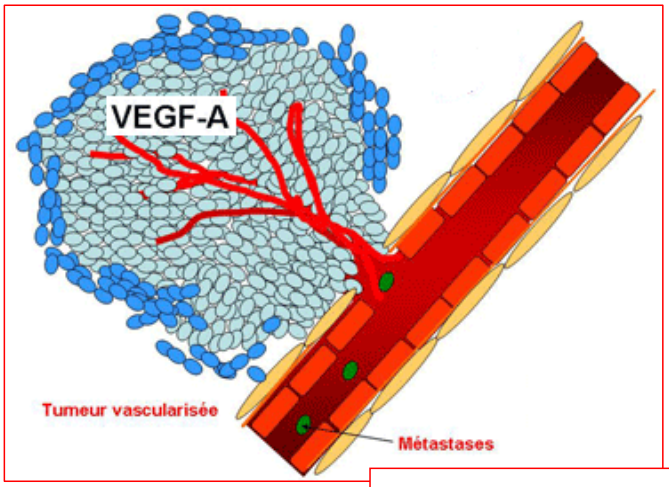
# III. 3. Inibs (small molecules):

| Anticorps "Mabs" | Nom déposé | Antigènes | Cibles | Indications (reconnues en Belgique) | Remarques |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Bevacizumab*** | Avastin | **VEGF** (vascular endothelial growth factor) | Cellules endothéliales angiogéniques | **cancers colorectal et mammaire métastasés; cancers pulmonaire et rénal** | association à une chimiothérapie |
| ***Trastuzumab*** | Herceptin | **HER-2** (facteur de croissance Neu) | Cellules tumorales | **Cancer du sein métastasé avec surexpression de HER-2 Cancer de l'estomac** | aussi traitement précoce de certains cancers du sein non métastasés avec surexpression de HER-2 |
| ***Cetuximab*** ***Panitumumab*** | Erbitux (IgG1) Vectibix (IgG2) | **EGFR** (récepteur du facteur de croissance épidermique) | Cellules tumorales | **cancer colorectal métastasé et carcinome épidermoïde de la tête et du cou.** | |
| ***Alemtuzumab*** | Mabcampath | **CD52** | lymphocytes B et T | **leucémies lymphoïdes chroniques** | |
| ***Rituximab*** | Mabthera | **CD20** | lymphocytes B | **lymphomes, en cas d'échec de la chimiothérapie,** | aussi dans l'arthrite rhumatoïde résistante aux autres inducteurs de rémission |
| ***Ibritumomab tiuxétan*** | Zevalin | **CD20** !! marquage à l'yttrium-90 !! | lymphocytes B | **lymphomes non hodgkiniens chez l'adulte après traitement par le rituximab.** | |
| ***Ipilimumab*** | Yervoy | **CTLA-4** (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4) | Lymphocytes T | **mélanome non-réséquable ou métastatique** | en inhibant CTLA-4, ipilimumab stimule le système immunitaire |

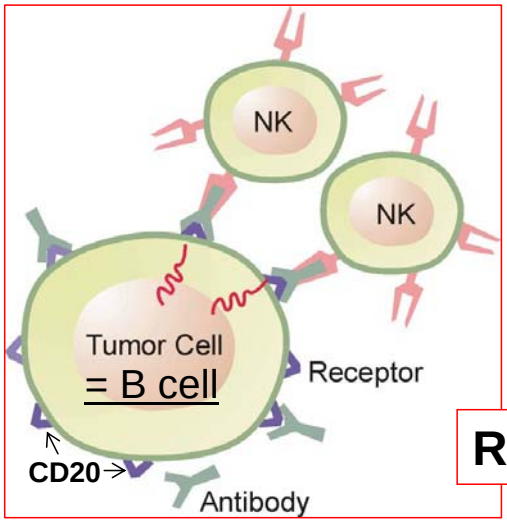


## Trastuzumab



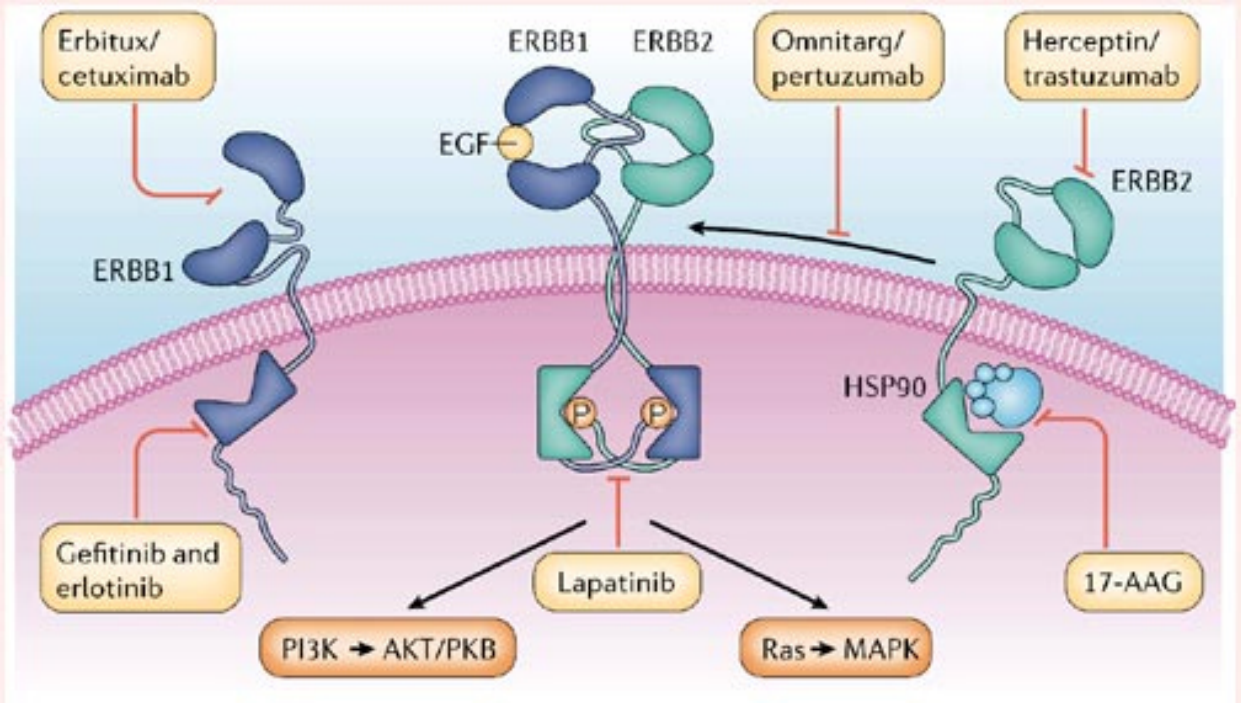




## Bevacizumab

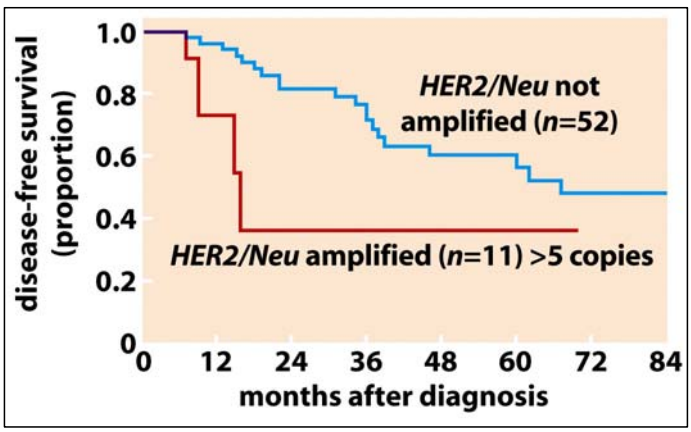



## Rituximab

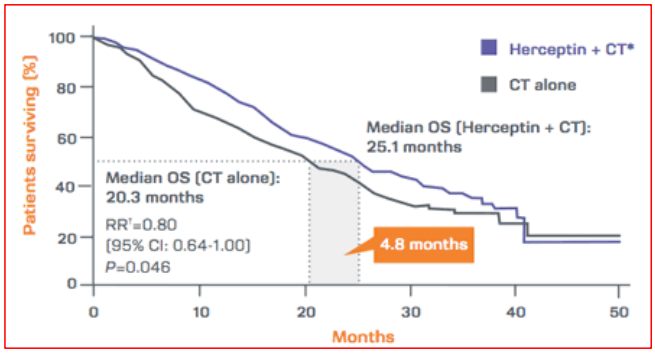
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ***Trastuzumab*** | **Herceptin** | **HER-2** | Cellules tumorales | **Cancer du sein métastasé avec surexpression de HER-2<br>Cancer de l'estomac** |
| ***Cetuximab<br>Panitumumab*** | **Erbitux<br>Vectibix** | **EGFR** | Cellules tumorales | **cancer colorectal métastasé et carcinome épidermoïde tête et cou** |




## Cancer du sein: 15-20% expriment Her2/Neu (1500 en Belgique par an)



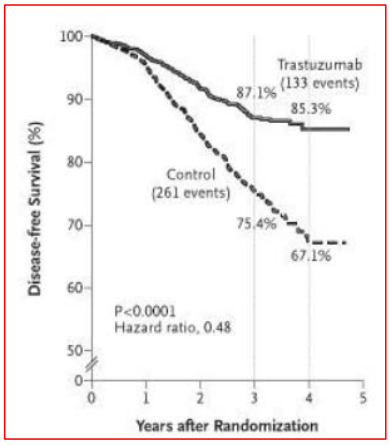

**… cancer du sein avancé**




En Belgique …
40.000 € pour 52 doses (= 1 an)

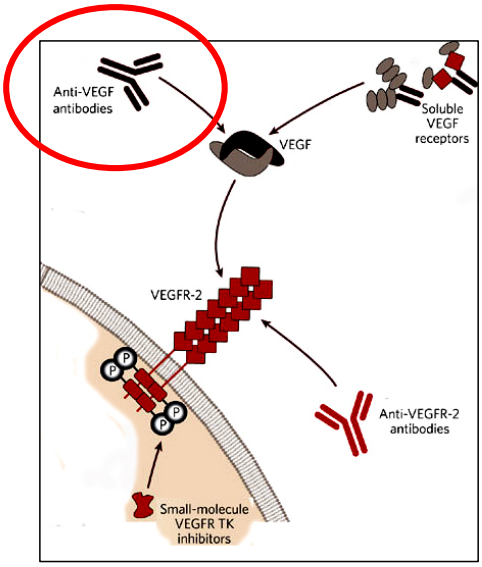
40.000 € x 1500 patientes =
60.000.000 € par an

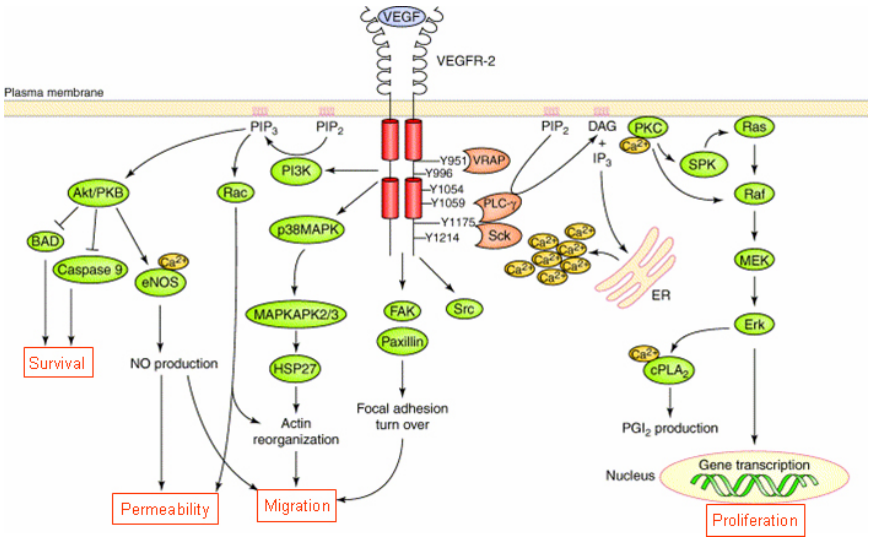
→ Limiter aux stades précoces de la maladie
→ Réduire la fréquence des administrations

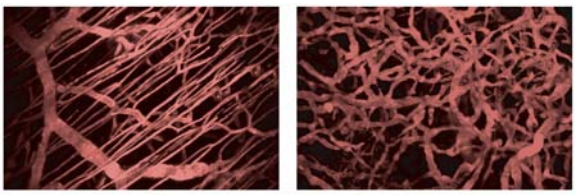



**… cancer du sein précoce, post-chirurgie**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Bevacizumab*** | Avastin | **VEGF** (vascular endothelial growth factor) | Cellules endothéliales angiogéniques | **cancers colorectal et mammaire métastasés; cancers pulmonaire et rénal** | association à une chimiothérapie |



Cell 1997

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

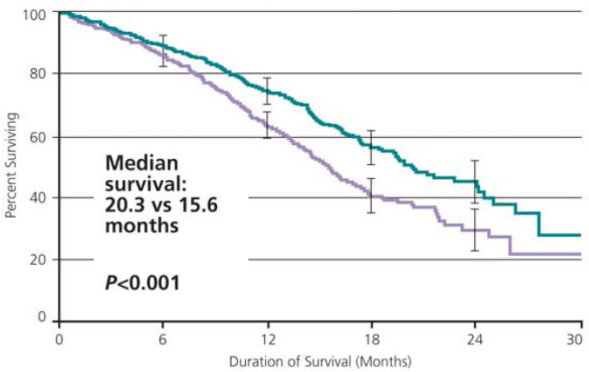
HOME | SEARCH | CURRENT ISSUE | PAST ISSUES | COLLECTIONS | HELP

ORIGINAL ARTICLE

Volume 350:2335-2342 June 3, 2004 Number 23

**Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer**

*Herbert Hurwitz, M.D., Louis Fehrenbacher, M.D., William Novotny, M.D., Thomas Cartwright, M.D., John Hainsworth, M.D., William Heim, M.D., Jordan Berlin, M.D., Ari Baron, M.D., Susan Griffing, B.S., Eric Holmgren, Ph.D., Napoleone Ferrara, M.D., Owen Fyfe, M.D., Beth Rogers, B.S., Robert Ross, M.D., and Fairooz Kabbinavar, M.D.*




Genentech
IN BUSINESS FOR LIFE

**IMPORTANT DRUG WARNING**

Dear Healthcare Provider:

It is important that Genentech, Inc. informs you of updated serious adverse event information related to the use of AVASTIN™ (Bevacizumab). Specifically, there is evidence of an increased risk of serious arterial thromboembolic events including cerebrovascular accidents (stroke), myocardial infarctions, transient ischemic attacks, and angina, related to the use of AVASTIN. The risk of fatal arterial thrombotic events is also increased. Patients who experience an arterial thromboembolic event during treatment should permanently discontinue AVASTIN. In randomized, active-controlled studies conducted in patients with metastatic colorectal cancer, the risks of a serious arterial thrombotic event was approximately two-fold higher in patients receiving infusional 5-FU based chemotherapy plus AVASTIN, with an estimated overall rate of up to 5%. Risk factors for the development of arterial thromboembolic events included a history of arterial thromboembolism prior to AVASTIN exposure, age 65 years and above, and AVASTIN therapy. These events occur at a higher rate in these high-risk groups.

**WARNINGS**

**Gastrointestinal Perforations/Wound Healing Complications** Avastin administration can result in the development of gastrointestinal perforation and wound dehiscence, in some instances resulting in fatality. Gastrointestinal perforation, sometimes associated with intra-abdominal abscess, occurred throughout treatment with Avastin (ie, was not correlated to duration of exposure). The incidence of gastrointestinal perforation in patients receiving bolus-IFL with Avastin was 2%. The typical presentation was reported as abdominal pain associated with symptoms such as constipation and vomiting. Gastrointestinal perforation should be included in the differential diagnosis of patients presenting with abdominal pain on Avastin. Avastin therapy should be permanently discontinued in patients with gastrointestinal perforation or wound dehiscence requiring medical intervention. The appropriate interval between termination of Avastin and subsequent elective surgery required to avoid the risks of impaired wound healing/wound dehiscence has not been determined. (See **WARNINGS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION** sections of the full Prescribing Information.)

**Hemorrhage** Serious, and in some cases fatal, hemoptysis has occurred in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy and Avastin. In a small study, the incidence of serious or fatal hemoptysis was 31% in patients with squamous histology and 4% in patients with adenocarcinoma receiving Avastin as compared to no cases in patients treated with chemotherapy alone. Patients with recent hemoptysis should not receive Avastin. (See **WARNINGS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION** sections of the full Prescribing Information.)

Cancer Cell
**Minireview**

**Silencing or Fueling Metastasis with VEGF Inhibitors: Antiangiogenesis Revisited**

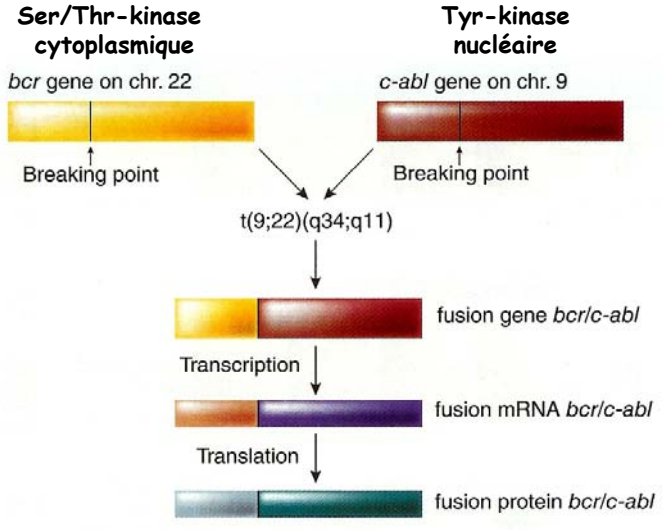
Cell PRESS

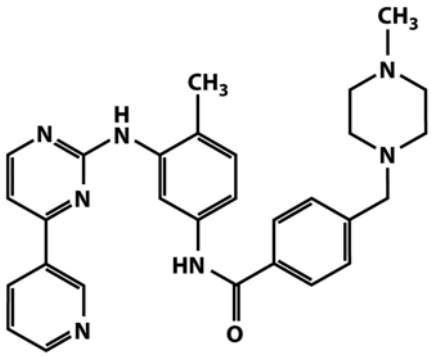
| « Inibs » | Nom déposé | Cibles (protéine tyrosine kinase) | Cancer |
|---|---|---|---|
| **Imatinib** | Glivec | **bcr/abl<br>c-Kit)<br>PDGFR** | **leucémie myéloïde chronique<br>tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)** |
| **Dasatinib<br>Nilotinib** | Sprycel<br>Tasigna | **bcr/abl**<br>(Src) | **leucémie myéloïde chronique<br>(resistante à l'imatinib)** |
| **Lapatinib** | Tyverb | **HER2/neu** | **cancer du sein avancé ou métastasé** |
| **Gefitinib** | Iressa | **EGFR-1** | **cancer bronchique<br>non à petites cellules (NSCLC),** |
| **Erlotinib** | Tarceva | **EGFR-1** | **cancer bronchique<br>non à petites cellules (NSCLC),<br>cancer du pancréas** |
| **Sorafenib** | Nexavar | **VEGFR2**<br>(Raf Kinase, PDGFR, c-Kit) | **carcinome rénal métastasé,<br>cancer du foie** |
| **Sunitinib** | Sutent | **VEGFR2**<br>(PDGFR, c-Kit) | **tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)<br>cancer du rein<br>avancé et/ou métastasé** |
| **Pazopanib** | Votrient | **VEGFR-1,2,3, PDGFR, c-kit.** | **cancer du rein avancé** |
| **Pazopanib** | Votrient | **VEGFR-1,2,3, PDGFR, c-kit.** | **cancer du rein avancé** |
| **Olaparib , Iniparib, Veliparib** | --- | **PARP**<br>(DNA repair enzyme) | **cancer des ovaires<br>associé à mutations BRCA1 et 2** |



| Imatinib | Glivec | bcr/abl<br>c-Kit<br>PDGFR | leucémie myéloïde chronique<br><br>tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) |
|---|---|---|---|

## Chromosome de Philadelphie (fusion génique):

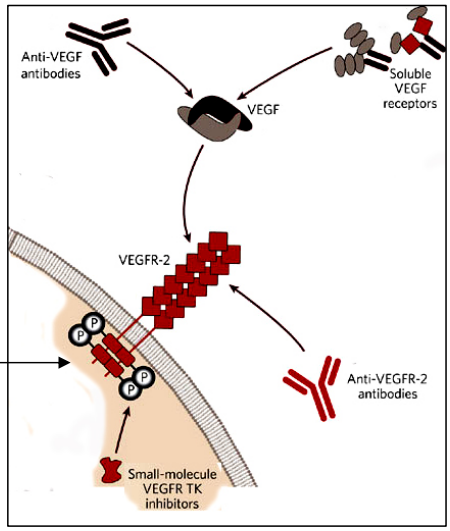



**Gleevec®**
**(imatinib mesylate)**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Sorafenib** | Nexavar | **VEGFR2** (Raf Kinase, PDGFR, c-Kit) | **carcinome rénal métastasé, cancer du foie** |
| **Sunitinib** | Sutent | **VEGFR2** (PDGFR, c-Kit) | **tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) cancer du rein avancé et/ou métastasé** |
| **Pazopanib** | Votrient | **VEGFR-1,2,3, PDGFR, c-kit.** | **cancer du rein avancé** |
| **Pazopanib** | Votrient | **VEGFR-1,2,3, PDGFR, c-kit.** | **cancer du rein avancé** |

**Inibs**



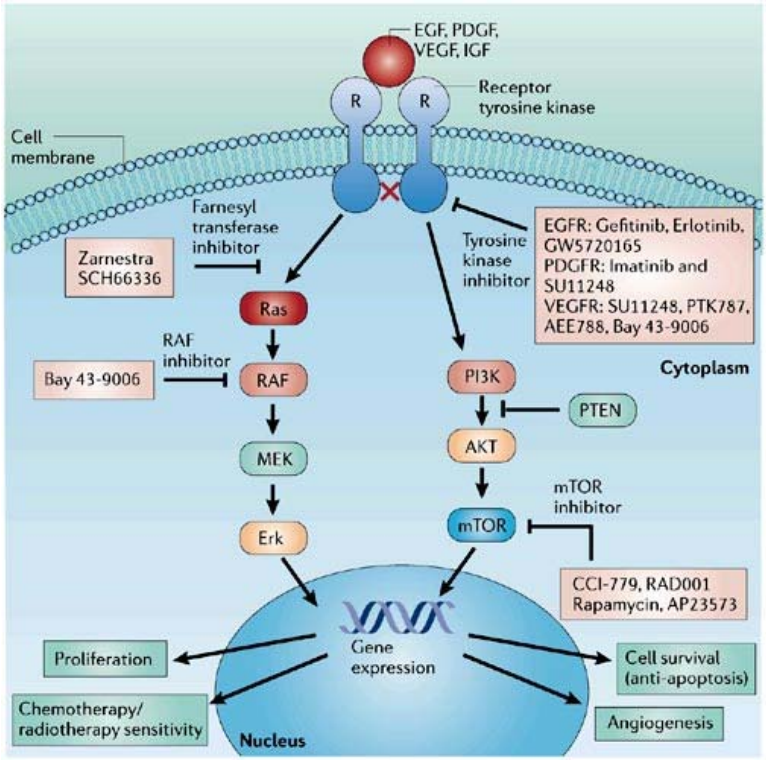



# III. 4. Autres anti-tumoraux

- inhibiteur du protéasome: **bortezomib** (Velcade) (exerce indirectement des effets pro-apoptotiques et inhibe la croissance cellulaire)

- inhibiteurs de mTOR :
  **temsirolimus** (Torisel),
  e**verolimus** (Afinitor)

et d'autres voies signalétiques …



# III. 5. Hormonothérapie

**Voir le cours du Prof. JC Jonas**