

LE ROLE DES TESTS FONCTIONNELS PREDICTIFS DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE EN ONCOLOGIE : VERS UNE MEDECINE DE PRECISION POUR TOUS LES MALADES DU CANCER

Oncomedics, Septembre 2017

À l'heure actuelle, la prise en charge médicamenteuse du cancer fait encore majoritairement appel à des traitements de consensus, efficaces sur le plus grand nombre de patients (le « patient moyen »), sans adaptation particulière au profil individuel du malade en dehors des critères de performance. Pourtant, chaque patient est unique, en raison de l'hétérogénéité inter- et intratumorale inhérente à tout cancer

Si l'on prend en considération le cas du cancer colorectal métastatique (mCCR), les combinaisons chimiothérapeutiques couramment utilisées en première ligne (comprenant 5-FU, leucovorine, irinotecan ou oxaliplatine) permettent d'atteindre des taux de réponse de 22 à 46% [1]. Elles sont donc inefficaces pour plus de la moitié des patients, et s'accompagnent d'un taux de rechute très important. De plus, tous les traitements contre le cancer génèrent des effets secondaires indésirables, en particulier pour les patients qui les subissent sans bénéfice thérapeutique. Enfin, la prise en charge thérapeutique globale d'un malade du cancer représente un coût financier élevé pour la collectivité.

Prenant le contrepied des traitements de consensus, les approches visant une personnalisation de la médecine entendent optimiser la démarche décisionnelle de l'équipe médicale afin qu'elle soit en mesure de sélectionner, parmi les traitements disponibles et leurs combinaisons, le protocole le plus adapté à la pathologie d'un malade spécifique.

L'une des approches de personnalisation des traitements analyse l'« histoire » de la tumeur. Elle repose sur l'identification d'altérations génétiques (mutations) modifiant la réponse à un traitement, en rendant la tumeur particulièrement sensible ou résistante à celui-ci. Maintenant très répandue, notamment grâce à l'évolution fulgurante des technologies de séquençage, elle est toutefois limitée par la fréquence hautement variable des altérations d'intérêt dans la population des malades. Il est en outre nécessaire de déployer d'importants moyens de recherche, consommateurs de temps et d'argent, afin d'identifier les conséquences de ces altérations, appréhender le contexte moléculaire qui en résulte, proposer un mécanisme d'action, puis développer la thérapie utile qui validera la mutation comme marqueur moléculaire pertinent [2].

Si l'on s'intéresse encore au mCCR et aux marqueurs de la famille *RAS*, l'on constate qu'en combinant fraction de patients éligibles et fraction de patients traités répondeurs à l'anticorps thérapeutique cetuximab, le pourcentage de patients effectivement soignés par cette thérapie ciblée est compris entre 15 et 30% [3, 4]. Ici, le ciblage de la thérapie, s'il est crucial pour ce sous-groupe, est donc très loin de concerner la majorité de la population initiale des malades. Un récent rapport de l'ANSM [5] signale d'ailleurs que « *les premiers résultats d'identification des anomalies moléculaires montrent que la capacité à proposer un traitement spécifique dicté par les caractéristiques génomiques est au mieux de l'ordre de 20%* ». Que peut-on proposer aux 80% de patients sans particularité génomique pour individualiser leurs traitements ?

Il faut aussi souligner que les thérapies ciblées ne sont pas exemptes d'effets secondaires, lesquels sont même dans certains cas plus fréquents, voire plus délétères, que lors de l'utilisation d'une chimiothérapie : les premiers résultats de l'étude clinique française *SHIVA*, destinée à vérifier la pertinence de l'utilisation hors AMM de telles thérapies à partir de la caractérisation moléculaire de cancers, ont récemment montré les limites de leur efficacité (pas d'amélioration de la survie sans progression), et surtout l'induction plus fréquente d'« événements indésirables graves » par les thérapies ciblées (43%) que par les chimiothérapies (35%) [6].

Enfin, il est utile de préciser que l'inclusion d'une thérapie ciblée dans un protocole thérapeutique engendre une augmentation importante de son coût global : pour le cetuximab, le coût par patient est ainsi plus de trois fois supérieur à celui de l'oxaliplatine [7]. Cela explique également pourquoi la prise en charge de cette pathologie a connu une augmentation exponentielle depuis trois décennies [8].

La seconde approche dédiée à la personnalisation des traitements étudie le « comportement » de la tumeur, en faisant appel aux tests fonctionnels de chimiosensibilité. Ceux-ci entendent déterminer, à partir d'un modèle biologique *ex vivo* dérivé de chaque tumeur et dans un temps compatible avec les exigences médicales, un profil de sensibilité aux différents agents anticancéreux disponibles et évaluables. Ce profil, propre au patient et reflet amont de la réponse *in situ* de sa tumeur, peut ensuite être utilisé par l'équipe de cliniciens au cours de son processus décisionnel.

Identifier le traitement susceptible d'être le plus efficace dès la première ligne présente les avantages directs suivants : (i) traiter immédiatement et efficacement le malade ; (ii) ralentir la progression de la maladie, voire éliminer celle-ci ; (iii) rendre les patients non définitivement soignés éligibles à d'autres traitements [9].

Sur la base de technologies pourtant anciennes, l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), dans sa dernière mise à jour des recommandations relatives à l'utilisation clinique des tests prédictifs de chimiosensibilité et -résistance (*Chemotherapy Sensitivity and Resistance Assays*, CSRA) en 2011, confirmait le haut degré de priorité de la poursuite de l'évaluation de ces tests, en raison de leur fort potentiel [10]. Une telle reconnaissance soulignait déjà la valeur des résultats scientifiques obtenus en 2010 sur plusieurs pathologies alors que, depuis ces recommandations, la littérature s'est considérablement enrichie.

Évoquons ainsi les résultats d'études récentes (2010-2016) confrontant prédictions *ex vivo* et réponses des patients atteints de mCCR :

- Différentes technologies ont permis d'observer une excellente corrélation entre profils de sensibilité à différentes drogues et réponses cliniques (cohorte de 86 patients pour l'étude publiée dans *Nature Communications*), une corrélation exprimée par la capacité du test à identifier les patients dont la tumeur est sensible (sensibilité) ou résistante (spécificité) à une thérapie (jusqu'à 100% sensibilité selon les méthodes, qui néanmoins ne sont pas toujours aisément applicables au cadre clinique) [11, 12].

- La comparaison des capacités prédictives de l'expression de marqueurs moléculaires spécifiques et d'un CSRA sur 26 patients atteints d'une carcinose péritonéale dérivant d'un mCCR, a démontré statistiquement la supériorité du second en termes de sensibilité et de spécificité [13].

- Les recommandations d'un CSRA ont un réel impact sur la réponse tumorale : au travers d'une étude clinique randomisée incluant 63 patients ayant développé des métastases hépatiques, publiée dans le *British Journal of Cancer*, les auteurs ont montré que le groupe ayant bénéficié d'une orientation par le test *ex vivo* a vu son taux de réponse augmenter nettement par rapport au groupe n'en ayant pas bénéficié (48% contre 22%), mais aussi que le taux de résecabilité des métastases hépatiques était plus élevé chez les patients ayant bénéficié de cette orientation (36% contre 13%) [14].

- L'amélioration de la survie globale médiane des patients est elle aussi possible, s'élevant à 2,8 ans pour le groupe traité avec une thérapie à laquelle leurs tumeurs sont identifiées comme sensible par le CSRA, contre 1,4 ans pour le groupe traité avec une thérapie à laquelle leurs tumeurs sont identifiées comme résistantes [15].

Enfin, l'étude clinique d'**Oncomedics** a établi que l'**Oncogramme**[®], dispositif médical de diagnostic *in vitro* français, marqué CE, intégralement standardisé, est transposable au cadre clinique et efficace pour prédire la chimiosensibilité des tumeurs : un profil de sensibilité peut être proposé dans 97% des cas. Il permet d'identifier des traitements efficaces pour le malade avec 84% de certitude contre 46% avec le traitement de consensus [16]. L'efficacité des tests fonctionnels a largement été établie à travers de nombreuses études cliniques détaillées dans la littérature internationale. Une **méta-analyse**, parue en 2017 et synthétisant les résultats obtenus sur plus de 1 800 malades cumulés, montre la capacité de ces tests à identifier des traitements de chimiothérapie auxquels la tumeur du malade sera sensible avec au moins 86% de certitude [21]

Les tests de chimiosensibilité s'avèrent déjà disponibles à l'étranger, notamment en Amérique du Nord, grâce à plusieurs sociétés. Citons-en plus particulièrement deux :

- **CorrectChemo**[®] (Pieran Bioscience) : des essais cliniques sur les cancers du sein métastatique [17] et de l'ovaire (cohorte de 30 patientes) [18] ont montré que l'utilisation par les cliniciens des orientations données par ce CSRA augmente le taux de réponse par rapport aux cas dans lesquels les résultats du test n'ont pas été utilisés (38-44% contre 0-7%, respectivement). L'étude sur le cancer de l'ovaire a aussi montré que 64% des médecins utilisaient le profil lorsque celui-ci était mis à leur disposition, résultant en une augmentation importante de la survie globale des patientes (10,1 mois contre 4,1 mois).

- **ChemoFx**[®] (Helomics) : une étude corrélant la réponse clinique de 192 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et les résultats du CSRA obtenu sur leurs échantillons montre une survie globale médiane plus élevée (72,5 mois) pour les patientes classées répondeuses, contre 48,6 mois pour les patientes classées intermédiaires, et 28,2 mois pour les patients classées non répondeuses [19]. Depuis ces travaux, l'on note qu'Helomics a travaillé, pour la période 2010-2015, sur plus de 50 000 échantillons de patientes atteintes d'un cancer gynécologique, en partenariat avec, entre autres, 9 des 10 centres américains les plus performants dans le traitement du cancer.

Au-delà de ces résultats, indicatifs des améliorations thérapeutiques dont pourront profiter les patients, les avantages économiques liés à cette meilleure prise en charge ne sont pas à négliger. C'est ainsi que l'optimisation des coûts sera rendue possible par : (i) la diminution du nombre de lignes thérapeutiques ; (ii) la diminution des coûts liés aux traitements inutiles ; (iii) la diminution des coûts liés à l'ensemble de la prise en charge du patient ; (iv) un retour plus rapide de ce dernier à une vie normale et active.

Optimiser le protocole thérapeutique permet d'envisager une réelle **réduction des coûts directs** : dans le cas du **cancer de l'ovaire, il est en effet possible de réaliser jusqu'à 51% d'économie** grâce à l'utilisation d'un CSRA [20], alors que **l'économie par patient prévue pour le mCCR grâce à l'Oncogramme® est de 10 000€**.

Au bilan, en permettant une sélection fine qui convertit n'importe quel traitement anti-cancéreux (y compris ceux devenus génériques) en thérapie ciblée, le test fonctionnel transforme la chimiothérapie de consensus en médecine de précision. Il peut également agir en synergie avec les marqueurs moléculaires et/ou thérapies ciblées déjà disponibles afin de **proposer une solution intégralement personnalisée à tous les malades** du cancer, y compris ceux dont la pathologie ne présente pas de spécificité identifiable.

Sources

- [1] Pfeiffer *et al.* Current status of treatment of metastatic colorectal cancer with special reference to cetuximab and elderly patients. *OncoTargets Ther.* 2009;2:17-27.
- [2] Friedman *et al.* Precision medicine for cancer with next-generation functional diagnostics. *Nat Rev Cancer.* 2015 Dec;15(12):747-56.
- [3] Allegra *et al.* American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 20;27(12):2091-6.
- [4] Tran *et al.* Precision medicine in colorectal cancer: the molecular profile alters treatment strategies. *Ther Adv Med Oncol.* 2015 Sep;7(5):252-62.
- [5] Conduite des essais cliniques de médicaments en onco/hématologie ciblés, guidés par la génomique, décembre 2014, accessible sur <http://ansm.sante.fr/>.
- [6] Premiers résultats d'efficacité de l'essai SHIVA basé sur le profil moléculaire de la tumeur pour choisir une thérapie ciblée, communiqué de presse de l'Institut Curie, 28 mai 2015.
- [7] Grudé *et al.* Real cost linked to the introduction of targeted therapies (bevacizumab, cetuximab) compared to conventional chemotherapies in the treatment of metastatic colorectal cancer. American Society of Clinical Oncology 2009 meeting, gastrointestinal cancers symposium.
- [8] Schrag *et al.* The price tag on progress--chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jul 22;351(4):317-9.
- [9] Cremolini *et al.* First-line chemotherapy for mCRC-a review and evidence-based algorithm. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015 Oct;12(10):607-19.
- [10] Burstein *et al.* American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of chemotherapy sensitivity and resistance assays. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2011;29:3328-30.
- [11] Yoon *et al.* Applicability of histoculture drug response assays in colorectal cancer chemotherapy. *Anticancer Res.* 2012 Aug;32(8):3581-6.
- [12] Majumder *et al.* Predicting clinical response to anticancer drugs using an ex vivo platform that captures tumour heterogeneity. *Nat Commun.* 2015 Feb 27;6:6169.
- [13] Arienti *et al.* Role of conventional chemosensitivity test and tissue biomarker expression in predicting response to treatment of peritoneal carcinomatosis from colon cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2013 Jun;12(2):122-7.
- [14] Hur *et al.* Adenosine triphosphate-based chemotherapy response assay-guided chemotherapy in unresectable colorectal liver metastasis. *Br J Cancer.* 2012 Jan 3;106(1):53-60.
- [15] Takebayashi *et al.* Clinical potential of the anticancer drug sensitivity test for patients with synchronous stage IV colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 Jul;72(1):217-22.
- [16] Bounaix Morand du Puch *et al.* Chemotherapy outcome predictive effectiveness by the Oncogramme: pilot trial on stage-IV colorectal cancer. *J Transl Med.* 2016 Jan 12;14(1):10.
- [17] Bosserman *et al.* Application of a drug-induced apoptosis assay to identify treatment strategies in recurrent or metastatic breast cancer. *PLoS One.* 2015 May 29;10(5):e0122609.
- [18] Bosserman *et al.* The microculture-kinetic (MiCK) assay: the role of a drug-induced apoptosis assay in drug development and clinical care. *Cancer Res.* 2012 Aug 15;72(16):3901-5.
- [19] Herzog *et al.* Chemosensitivity testing with ChemoFx and overall survival in primary ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Jul;203(1):68.e1-6.
- [20] Havrilesky *et al.* Impact of a chemoresponse assay on treatment costs for recurrent ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Aug;203(2):160.e1-7.
- [21] Blom *et al.* Predictive Value of Ex Vivo Chemosensitivity Assays for Individualized Cancer Chemotherapy: A Meta-Analysis. *SLAS Technol.* 2017 Jun;22(3):306-314)