

Voie de signalisation RANK-RANKL en oncologie

# Les possibilités offertes par le dénosumab sont loin d'avoir été toutes exploitées

**En cas de métastases osseuses symptomatiques, il est nécessaire d'initier un traitement par bisphosphonates ou un inhibiteur du RANK-ligand (dénosumab) dès le diagnostic posé, afin d'éviter des complications osseuses. Le congrès ECCO/ESMO d'Amsterdam a permis d'actualiser l'usage du dénosumab en cas de métastases osseuses, mais aussi d'aborder les futures indications possibles de cet anticorps dans le domaine de l'oncologie.**

Il n'est quasiment plus envisageable d'organiser une formation moderne sans vote électronique ni table ronde impliquant les participants. L'intervention consacrée au sujet des métastases osseuses dans le cadre du congrès européen de cancérologie à Amsterdam n'échappe pas à cette tendance. A la première question soumise au vote: « Comment jugez-vous vos connaissances sur le traitement des patients atteints de tumeurs solides et de métastases osseuses? », la plupart des personnes présentes dans la salle ont répondu « relativement bonnes à très bonnes ». Malgré cela, la question soulevée lors des investigations a fait ressortir un besoin important d'informations à ce sujet. Le Prof. Dr méd. Robert E. Coleman du Sheffield Cancer Research Centre en Angleterre, ainsi que ses collègues, ont comblé les lacunes dans ce domaine: « Vous allez beaucoup entendre parler du mode d'action du dénosumab et de tout ce dont il est capable. » Le dénosumab (XGEVA®) est actuellement autorisé en Suisse pour le traitement de patients présentant des métastases osseuses issues de tumeurs solides et recevant un traitement anti-néoplasique standard [1].

## Cible principale : l'ostéoclaste

L'importance du système RANK-RANKL dépasse largement le domaine osseux. Ainsi que l'a démontré le Prof. Dr méd. Eva Gonzales Suarez, le RANK ou RANKL est exprimé dans le système immunitaire, le système nerveux central, les cellules épithéliales de mammites, les tissus cardiaques, les cellules tumorales et les tissus osseux [2]. Les cellules tumorales sécrètent des facteurs solubles qui provoquent directement ou indirectement, par le biais de l'activation des ostéoblastes, une activation renforcée des ostéoclastes, entraînant à leur tour une résorption osseuse. La résorption osseuse aboutit à la libération de facteurs de croissance et à une prolifération tumorale plus importante; on entre alors dans un cercle vicieux reposant sur la prolifération plus in-

tense de cellules tumorales et l'activation renforcée des ostéoclastes. Toutes les tumeurs qui expriment le RANK peuvent constituer une indication. Le Prof. Gonzalez Suarez a pu établir que l'axe progestérone-RANK jouait un rôle dans le carcinome mammaire, de même que le RANK et les ligands RANK dans le cancer bronchique à petites cellules [2, 3]. Les hypothèses avancées pour expliquer l'effet du dénosumab tiennent à une action anticancéreuse directe, une modulation du facteur NF-kappaB par RANK ou encore une influence sur le micro-environnement [2].

La question de savoir si RANK devrait déjà faire l'objet d'une étude en génétique moléculaire a surgi dans la discussion. Réponse des experts: il est trop tôt pour cela. La structure que l'on veut cibler est et reste aujourd'hui l'ostéoclaste et non la cellule cancéreuse.

## Complications osseuses

Le Prof. Dr méd. Robert Coleman et l'oncologue PD Dr méd. Diana Lüftner de l'hôpital universitaire de la Charité de Berlin ont démontré l'importance de la santé osseuse et de la prévention des complications liées à des métastases osseuses (skeletal-related events, SRE). Le risque de ces événements osseux (SRE) reste toujours présent et peut compromettre considérablement la réussite du traitement

## Voie de signalisation RANKL

La voie de signalisation du RANKL constitue une structure qu'il est particulièrement intéressant de cibler en cas de résorption osseuse due à l'ostéoporose, de maladies rhumatismales et en oncologie. Elle doit permettre de mieux comprendre la biologie osseuse. Les ostéoblastes fabriquent une protéine, appelée Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand (RANKL), qui sert de transmetteur du signal entre ostéoblastes et ostéoclastes. Le RANKL

se lie au récepteur RANK situé à la surface des préostéoclastes, qui fait partie de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale. Il transforme les cellules précurseurs en ostéoclastes et favorise l'activité, et par là même, la survie des cellules responsables de la résorption osseuse. Depuis, de nombreuses études en oncologie ont démontré que le blocage de RANKL par l'anticorps monoclonal dénosumab produisait un effet protecteur sur les os.



**Prof. Dr méd. Robert E. Coleman lors du congrès ECCO/ESMO à Amsterdam:**

**« Si nous nous en tenons aux critères de la médecine reposant sur des preuves scientifiques, je pense que le dénosumab est le produit de première intention permettant d'éviter les événements osseux. »**

au cours de la période de survie, désormais plus longue, par exemple après un carcinome mammaire [4]. De plus en plus d'éléments indiquent par ailleurs que le traitement des os par dénosumab a des conséquences positives sur l'évolution globale de la maladie, sans compter son influence sur la qualité de vie. Le diagnostic précoce des métastases osseuses prend donc une importance particulière. Selon l'experte, il est crucial de débiter rapidement le traitement, aussitôt le diagnostic posé. En plus de permettre d'éviter des conséquences directes pour le patient telles que douleur, han-

dicap, opérations et séjours à l'hôpital, un diagnostic et un traitement précoces se révèlent avantageux sur le plan financier [5, 6].

Les estimations réalisées en Suisse, en Suède et en Autriche suggèrent des économies de coûts générées par le passage au dénosumab [7]. « Éviter les SRE est un facteur essentiel pour la qualité de vie » a insisté le Prof. Lüftner. Malheureusement, le nombre de patients avec un risque élevé de SRE et recevant un traitement ciblé pour les os reste toujours insuffisant, ou alors le traitement est différé pour diverses raisons.

Le succès du traitement par dénosumab se traduit aussi dans le Number Needed to Treat (NNT), comme l'a expliqué le Prof. Lüftner sur la base de données récentes [8]. Cet indicateur décrit le nombre de patients devant être traités chaque année par dénosumab pour éviter un SRE supplémentaire (premier événement et événements suivants), en comparaison avec l'acide zolédronique. Dans le cas du dénosumab, le NNT est de 5 chez les patients atteints d'un cancer de la prostate, de 6,5 pour les autres tumeurs solides et de 7 chez les patientes atteintes d'un carcinome mammaire. « Si l'on songe au fait qu'un SRE engendre un coût de 40000 euros, l'utilisation de dénosumab se justifie dans tous les cas », comme le souligne la discussion à ce sujet. « Même l'institut britannique NICE, connu pour sa rigueur, est d'avis qu'un traitement par dénosumab est financièrement avantageux en raison de la simplicité de son mode d'administration » a indiqué le prof. Coleman.

Les discussions ont également porté sur le moment à partir duquel il convient d'arrêter le traitement par dénosumab. Il n'existe aucune règle générale, mais il semblerait, d'après le Prof. Coleman, qu'il faille l'administrer à vie dans le cas des tumeurs solides. Le dénosumab et le risque d'ostéonécroses de la mâchoire ont fait l'objet d'une autre question. Elles restent rares dans l'ensemble et peuvent

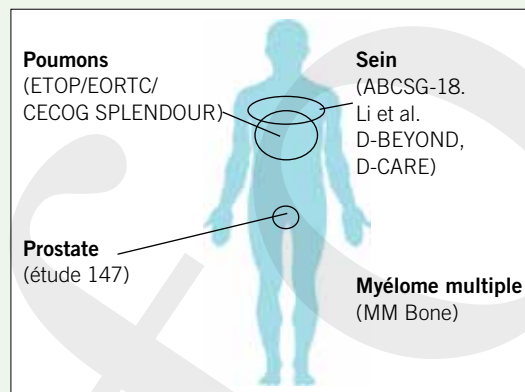
être opérées dans de bonnes conditions et guéries, une fois l'anticorps arrêté. Pour prévenir ces complications, il faut veiller particulièrement à une bonne hygiène buccale. Il est recommandé de faire des bains de bouche avec du Chlorhexamed et de ne subir aucune opération dentaire pendant le traitement.

### Tumeur osseuse à cellules géantes

Le Prof. Dr méd. Thomas Brodowitz, de Vienne, a évoqué le traitement des TCG, les tumeurs osseuses à cellules géantes. Jusqu'ici, les traitements médicamenteux ne permettaient pas d'obtenir d'amélioration significative dans ces tumeurs osseuses primaires rares (1:1 million) et le taux de récurrence après intervention chirurgicale allait jusqu'à 75%. Selon Brodowitz, le dénosumab permet de réduire les cellules tumorales jusqu'à 10% [9]. Lors d'une étude encore en cours, 74% des opérations prévues ou des grosses interventions chirurgicales, telles que des amputations, ont pu être évitées chez de nombreux patients. Dans le cas de tumeurs inopérables, il a été possible d'améliorer la mobilité et les capacités fonctionnelles, en plus de réduire la douleur. La FDA a autorisé le dénosumab par le biais d'une procédure accélérée (priority review) pour l'indication des TCG, chez l'adulte et l'adolescent parvenu à maturité osseuse ne souffrant pas de tumeurs osseuses à cellules géantes résécables ou chez lesquels une résection osseuse provoquerait très certainement un handicap.

### Perspective

Des études sont actuellement en cours sur le carcinome mammaire et le cancer de la prostate non métastatiques, le myélome multiple, le carcinome bronchique avancé et l'hypercalcémie associée à des tumeurs malignes, pour savoir si un traitement ciblé par dénosumab produit un effet direct sur la croissance tumorale. Un paramètre supplémentaire pris en compte dans le carcinome mammaire et le cancer de la prostate permet de se demander s'il est possible d'empêcher la formation de métastases et de prolonger la survie. Les études menées jusqu'à présent livrent des résultats dans l'ensemble prometteurs, a résumé le Prof. Coleman, mais elles débouchent aussi sur certaines interrogations: quels patients profitent du traitement, quel est précisément le mécanisme d'action, quelle est le schéma posologique optimal et combien de temps le traitement doit-il se poursuivre? « Le dénosu-



**Fig. 1 : Aperçu des études en cours sur le dénosumab, utilisé pour lutter contre les SRE : Cancer des poumons, de la prostate, du sein, myélome multiple**

mab est un anticorps qui n'agit que tant qu'il est présent», ajoute Coleman. C'est la raison pour laquelle il vaut mieux s'en tenir à un schéma posologique fixe [1].

#### Références:

1. Compendium Suisse des Médicaments 14.10.2013
2. González-Suárez E.: RANKL inhibition: a promising novel strategy for breast cancer treatment. Clin Transl Oncol. 2011 Apr;13(4):222-8.
3. Tanos T et al.: Progesterone/RANKL is a major regulatory axis in the human breast. Sci Transl Med. 2013 Apr 24;5(182):182ra55.
4. Martin M et al.: Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. Clin Cancer Res. 2012 Sep 1;18(17):4841-9.
5. von Moos R, et al.: Reducing the burden of bone metastases: current concepts and treatment options. Support Care Cancer. 2013 Jun;21(6):1773-83.
6. von Moos R et al.: Pain and health-related quality of life in patients with advanced solid tumours and bone metastases: integrated results from three randomized, double-blind studies of denosumab and zoledronic acid. Support Care Cancer. 2013 Aug 22.
7. Lothgren M et al.: Cost per patient and potential budget implications of denosumab compared with zoledronic acid in adults with bone metastases from solid tumours who are at risk of skeletal-related events: an analysis for Austria, Sweden and Switzerland. Eur J Hosp Pharm Sci Pract. 2013 Aug;20(4):227-231
8. Schmitz-Dräger BJ et al.: Skeletal-related events in metastatic prostate cancer and the number needed to treat: a critical consideration. Urol Int. 2013;90(3):329-33.
9. Chawla S et al.: Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. Lancet Oncol. 2013 Aug;14(9):901-8.

### IMPRESSUM

**Rédaction du rapport:** Dr méd. Susanne Schelosky

**Source:** Symposium satellite «Approaching bone-targeted therapy from a different perspective», Amgen, Congrès européen sur le cancer ECCO/ESMO/ESTRO, du 27 septembre au 1er octobre à Amsterdam

**Rédaction:** Christian Heid

Avec le soutien d'Amgen Schweiz AG, Zug  
© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach

Fréquence des métastases osseuses en fonction du type de cancer	
Localisation	Fréquence en %
Cancer du sein	65-75
Cancer de la prostate	65-75
Cancer du poumon	30-40
Cancer de la vessie	40
Mélanome	14-15
Cancer des reins	20-25
Cancer de la thyroïde	60

Source: Coleman RE. Cancer Treat Rev. 2001;27:165-176