

COMMENT JE TRAITE...

le cancer avancé du pancréas par une approche innovante dirigée contre les nouvelles cibles

M. POLUS (1), V. BOURS (2), G. JERUSALEM (1), B. SAUTOIS (1), G. FILLET (1)

RÉSUMÉ : L'amélioration des connaissances concernant les mécanismes fondamentaux du cancer permet maintenant d'appréhender des stratégies thérapeutiques plus ciblées sur la cellule cancéreuse elle-même. La compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires, contrôlant notamment le cycle cellulaire et la survie des cellules cancéreuses, est une étape fondamentale pour l'élaboration de nouveaux traitements antitumoraux. Nous aborderons dans cet article les nouvelles voies déjà exploitées actuellement en clinique dans le traitement du cancer du pancréas métastatique.

NEW THERAPEUTIC APPROACH IN ADVANCED PANCREATIC CANCER : TREATMENTS AGAINST NEWS TARGETS

SUMMARY : A better knowledge of fundamental mechanisms of carcinogenesis allows the development of novel therapeutic tools specifically targeting the cancer cell. Our understanding of cellular and molecular mechanisms controlling cellular cycle and cell survival is an important step for new anti-cancer treatments. This review will focus on new therapeutic's strategies in advanced pancreatic cancer.

KEYWORDS : *Advanced pancreatic cancer - Clinical trials - Farnesyl transferase inhibitor - EGFR inhibitor - Metalloproteinases - Anti-Ras vaccination - HER2-neu - Chemotherapy*

INTRODUCTION

Le traitement antitumoral du cancer du pancréas avancé reste un véritable défi.

Dans un numéro antérieur de la Revue médicale de Liège, nous avons revu les traitements de chimiothérapie classiquement utilisés ainsi que leur impact en terme d'efficacité antitumorale (1).

Actuellement, les essais cliniques de chimiothérapie se poursuivent afin de déterminer les meilleures associations thérapeutiques qui permettraient d'augmenter la survie des malades atteints de cancer du pancréas métastatique. Les profils de toxicité des traitements et la qualité de vie des patients sont des points essentiels dont nous devons tenir compte dans une maladie toujours fatale à court terme.

En maladie avancée, les poly-chimiothérapies n'ont pas démontré d'avantages décisifs sur les mono-chimiothérapies. Par ailleurs, les associations de plusieurs drogues de chimiothérapie sont souvent nettement plus toxiques pour un bénéfice faible sur la survie (2).

Les effets secondaires de nos chimiothérapies classiques sont en grande partie expliqués par l'absence de sélectivité d'action, les cellules saines n'étant pas épargnées. Ainsi, les tissus qui présentent une fréquence élevée de division cellulaire sont particulièrement exposés lors d'une administration de drogues agissant sur le cycle cellulaire.

Le concept de traitement sélectif n'agissant que sur la maladie à éradiquer n'est pas une idée nouvelle. Toutefois, les progrès réels réalisés au cours des dernières années dans la connaissance

fondamentale de la cellule cancéreuse permettent d'espérer le développement de stratégies thérapeutiques plus ciblées.

Les cibles de ces nouveaux traitements sont diverses. Dans le cancer du pancréas, nous savons que plusieurs oncogènes sont activés. En particuliers, le gène *Ki-ras* est muté dans plus de 90 % des cas (3), celui du récepteur au facteur de croissance épidermique (EGF-R) est surexprimé dans 30 à 50 % (4) et celui de HER2- neu dans 20 % des cas (5). L'inhibition du produit de ces gènes entraîne une inhibition de la croissance cellulaire tumorale.

Les facteurs de croissance cellulaire jouent un rôle essentiel dans le cancer et leur inhibition est une voie de recherche séduisante.

D'autres gènes sont plutôt délétés ou mutés tels les gènes suppresseurs de tumeurs, p53, p16, DPC4 ou encore DCC (6-8). Dans l'environnement de la cellule cancéreuse, une autre cible potentielle est la matrice extracellulaire et ses protéines, les métalloprotéinases, impliquées dans les phénomènes d'angiogenèse et d'invasion tumorale (9). De plus, les possibilités de réponse de l'hôte au cancer peuvent également être exploitées par la voie de la vaccination antitumorale.

Nous passerons en revue successivement ces différentes cibles potentielles et nous présenterons le résultat des essais cliniques déjà publiés ainsi que les nouvelles associations testées, en particulier la combinaison avec les produits de chimiothérapie classiques.

LA CIBLE KI-RAS

Le gène *Ki-ras* est un proto-oncogène codant pour une protéine p21-Ras qui fait partie de la

(1) Service d'Oncologie médicale, CHU, Sart Tilman.
(2) Service de Génétique, CHU, Sart Tilman.

famille des GTPases monomériques (protéines G). Elle joue un rôle central dans la transduction du signal de prolifération et de différenciation cellulaire et dans l'inhibition de l'apoptose.

La protéine Ras est un vrai commutateur biochimique en équilibre entre deux formes, l'une inactive, liée au GDP, l'autre active, liée au GTP.

La mutation du gène, présente dans plus de 90 % des cas de cancer du pancréas, conduit à une activation continue. La mutation supprime l'activité GTPase de la protéine qui reste liée au GTP et figée dans son état activé. Le gène *Ki-ras* muté se transforme donc en un véritable oncogène (3).

La mutation de *Ki-ras* pendant le processus de carcinogenèse pancréatique conduit donc à la formation d'une protéine aberrante spécifique à la cellule tumorale. Cet antigène tumoral peut donc devenir la cible d'un traitement. Cette particularité est exploitée actuellement dans les programmes de vaccination anti-tumorale (10).

Toutefois, si les bases fondamentales de cette approche sont bien solides, les résultats cliniques actuels ne sont pas significatifs.

Les résultats des études de phase I/II montrent qu'une réponse immune peut être obtenue chez 40 à 58 % des patients et que les patients répondeurs semblent avoir une survie meilleure par rapport aux non répondeurs à la vaccination. La vaccination est généralement bien tolérée et les effets secondaires, observés dans moins de 20 % des cas, sont essentiellement la fièvre et la leucopénie (11).

Cette stratégie, testée sur un faible nombre de malades, n'est encore qu'au stade expérimental et les essais thérapeutiques doivent se poursuivre.

LES INHIBITEURS DE FARNESYL TRANSFERASE (FTI)

Nous avons vu que la protéine Ras, produit de l'oncogène *Ki-ras*, régule la transduction du signal de prolifération cellulaire de la membrane au noyau. Pour réaliser cette fonction, l'ancrage de Ras à la membrane cellulaire est obligatoire et est favorisé par une liaison covalente d'un groupe farnésyl à son extrémité C-terminale. La farnésyl transférase est l'enzyme qui catalyse cette étape essentielle de farnésylation de Ras.

L'inhibition de cette enzyme représente donc une approche prometteuse du traitement du cancer.

Celle-ci provoque la réversibilité de la transformation cellulaire induite par Ras. Chez la souris nude, la croissance tumorale induite par Ras est inhibée.

Il existe une synergie d'action avec la chimiothérapie, les FTI ayant une activité plutôt cytotatique que cytotoxique (12).

L'expérience clinique est rapportée avec trois types de FTI : les peptidomimétiques (L778, 123,...), l'inhibiteur tricyclique (SCH 66336), l'inhibiteur spécifique non-peptidomimétique (R115777 ou Zarnestra).

Dans le cancer du pancréas avancé, une étude randomisée de phase II comparant le SCH 66336 à la Gemcitabine, la drogue de référence, a été publiée sous forme d'abstract au dernier meeting de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Le SCH 66336 induit une réponse tumorale mais n'est pas supérieure à la Gemcitabine (13). La survie médiane est de 3,3 mois pour le groupe SCH66336 contre 4,4 mois pour le groupe Gemcitabine. La drogue doit être administrée par voie orale 2x/jour sans interruption.

Une étude randomisée de phase II a débuté qui compare la Gemcitabine seule à la Gemcitabine + SCH 66336.

De même, une autre étude de phase II compare actuellement Gemcitabine + R115777 à Gemcitabine + placebo.

LE RÉCEPTEUR À L'EPIDERMAL GROWTH FACTOR (EGFR)

Le rôle de l'EGFR dans la prolifération cellulaire des tissus sains et des tumeurs est bien démontré.

L'EGFR est surexprimé dans de nombreux cancers humains. Dans le cancer, en particulier du pancréas, il est retrouvé dans 30 à 50 % des cas (4).

A l'état inactif, le récepteur à l'EGF existe à l'état monomérique; le ligand entraîne une dimérisation. L'EGFR possède une activité tyrosine kinase dans sa portion intra-cytoplasmique qui lui permet de se transphosphoryler lorsque la liaison récepteur-ligand est effective. Cette transphosphorylation entraîne une cascade d'événements qui facilite la prolifération cellulaire (fig. 1).

L'inhibition de la voie de signalisation de l'EGFR entraîne une inhibition de la croissance cellulaire et des métastases de carcinome pancréatique implanté chez la souris nude (14).

Il existe une synergie d'action importante avec la gemcitabine entraînant chez l'animal des taux de réponse supérieurs à 50 % (15).

Différentes modalités d'inhibition de cette voie de transduction sont possibles, comme par

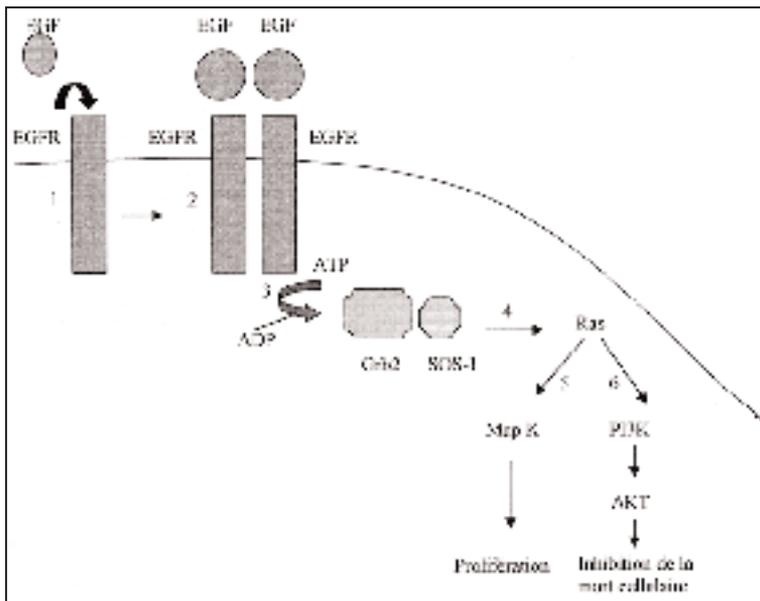


Fig. 1. Voie de signalisation de l'EGFR.

1. EGFR
2. Dimérisation de l'EGFR par la liaison du ligand
3. Transphosphorylation par la tyrosine kinase intracytoplasmique
4. Activation de Ras par le complexe Grb2 et SOS-1
5. Activation de la voie Map kinase et prolifération
6. Inhibition de l'apoptose.

exemple les anticorps monoclonaux dirigés contre l'EGFR (IMC-225 ou Cetuximab), ou les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase de l'EGFR (OSI-774 et ZD1839 ou Iressa).

Les voies de recherche actuellement les plus avancées sont celles du Cetuximab et du ZD1839.

L'IMC-225 (Cetuximab) est un anticorps monoclonal chimérique qui se lie sélectivement à l'EGFR, entraînant une inhibition de la transmission du signal. Une étude de phase II en combinaison avec la Gemcitabine dans le cancer du pancréas avancé a rapporté 12 % de réponse objective chez les patients EGFR(+) (16).

Le ZD1839 ou Iressa est une quinazoline capable d'inhiber puissamment l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'EGF, ce qui se traduit par une action antiproliférative (17). Elle possède *in vitro* une activité anti-tumorale dans certaines tumeurs du tractus aéro-digestif supérieur. Son activité a été particulièrement bien documentée dans le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) où des études de phase II et une étude de phase III *versus* placebo, en association avec la chimiothérapie classique, sont en cours (18, 19). Le médicament a une excellente tolérance et peut être administré par voie orale en prise unique. Il est probablement promis à un bel avenir en association avec des cytotoxiques classiques. Le résultat des études en cours est attendu avec intérêt.

HER2-NEU

HER2-neu (c-ErbB2 ou neu), proto-oncogène de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique humain à activité tyrosine

kinase (EGFR = ErbB1 ou HER1), est surexprimé dans 20 % des cancers du pancréas (5). Il code pour le récepteur de croissance HER2 qui, lorsqu'il est activé, entraîne une cascade de phosphorylation intracellulaire conduisant à la stimulation de la croissance cellulaire.

L'inhibition de ce récepteur entraîne la suppression de la croissance tumorale dans les lignées cellulaires de tumeur du pancréas exprimant des taux élevés de HER2-neu.

Le trastuzumab (Herceptine) est un anticorps monoclonal dirigé contre le domaine extracellulaire de ErbB2. Il a été surtout étudié chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique sur-exprimant fortement HER2.

Safran et coll. ont rapporté un taux de réponse de 24 % avec l'association Gemcitabine + Herceptine chez 21 patients atteints de cancer du pancréas avancé qui exprimaient HER2-neu (20).

LES MÉTALLOPROTÉINES MATRICIELLES (MMP)

Elles regroupent toute une famille de protéines de la matrice extracellulaire (MMP) qui interviennent dans l'environnement de la cellule cancéreuse. En particulier, elles jouent un rôle majeur dans les mécanismes d'angiogenèse, de migration cellulaire et d'invasion.

Elles sont capables de dégrader tous les types de protéines de la matrice extracellulaire.

Ces protéases matricielles sont des cibles thérapeutiques potentielles.

Il existe différents inhibiteurs de métalloprotéase (MMPI) développés, ou en cours de

développement par les firmes pharmaceutiques (Marimastat, BAY 12-9566, AG3340 ou Prinomastat, Neovastat, Col-3, BMS-275291 ou Métastat).

Le Marimastat a été un des premiers inhibiteurs de métalloprotéinase à être étudié en cancérologie humaine, en particulier dans le cancer gastrique (21). Dans le cancer du pancréas, en phase pré-clinique, les résultats en termes de stabilisation tumorale étaient prometteurs (22).

Dans les études de phase I/II, le Marimastat montre un bon profil de tolérance et une activité clinique (23, 24).

Toutefois, en phase III, les résultats sont plutôt décevants. Un essai randomisé comparant, dans le cancer du pancréas avancé, différents dosages de Marimastat à la Gemcitabine est publié (25); 414 patients avaient été inclus. Le taux de survie médiane est de 3.5 à 4.1 mois pour le Marimastat contre 5.4 mois pour la Gemcitabine ($p=0.19$). Le temps de progression de la maladie (TTP) est de 1.9 mois et 3.8 mois respectivement pour les deux bras.

L'administration concomitante de Gemcitabine et de Marimastat a fait l'objet d'une étude de phase I, ne montrant pas de toxicité supplémentaire de l'association (26).

Une étude comparant BAY 12-9566 *versus* Gemcitabine en première ligne de traitement d'un cancer pancréatique inopérable, localement avancé ou métastatique, avait inclus 277 patients (27). La survie sans progression était de 3,5 mois pour la gemcitabine (*versus* 1.7 mois, $p=0.012$) et la médiane de survie également en faveur de la gemcitabine (6.4 *versus* 3.2 mois, $p=0.00001$).

Ces différents essais avec les MMPI montrent dans l'ensemble des résultats plutôt décevants. Le développement de ces agents anticancéreux doit se poursuivre dans le cadre de protocoles thérapeutiques.

CONCLUSION

Les résultats actuels des traitements dirigés contre les nouvelles cibles tumorales sont encore assez mitigés dans le cancer du pancréas avancé. Ces nouvelles drogues ont un effet plutôt cytostatique. L'agressivité de la maladie est certainement trop importante pour être maîtrisée par ces seules nouvelles voies, pourtant prometteuses. L'avenir sera probablement à la combinaison de drogues cytotoxiques classiques et de cytostatiques. Les traitements utilisant de plus hautes doses ou des combinaisons de drogues sont probablement nécessaires. Le profil de toxicité doit

toutefois rester acceptable dans une maladie incurable par le traitement médical. Les essais cliniques doivent donc se poursuivre à la recherche des meilleures combinaisons de traitement.

L'impact de ces nouvelles stratégies devra également être étudié en phase adjuvante. Le taux de rechute, après résection à visée curative d'un cancer du pancréas, est en effet important. L'efficacité de ces nouvelles stratégies sur une maladie résiduelle microscopique pourrait être plus marquée qu'en cas de maladie avancée.

Il est probable que la détection de marqueurs moléculaires au niveau de la tumeur va permettre de proposer aux malades des traitements adaptés aux caractéristiques propres de leur maladie. Il n'est pas impensable dès lors d'imaginer un traitement individuel basé sur l'expression de ces marqueurs moléculaires au sein de la tumeur du malade.

BIBLIOGRAPHIE

1. Polus M, Jerusalem G, Sautois B, et al.— Comment je traite ... un cancer du pancréas avancé. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 131-134.
2. Reni M, Passoni P, Panucci MG, et al.— Definitive results of a phase II trial of Cisplatin, epirubicin, continuous-infusion fluorouracil, and Gemcitabine in stage IV pancreatic adenocarcinoma. *JCO*, 2001, **19**, 2679-2686.
3. Almoguera C, Shibata D, Forrester K, et al.— Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell*, 1998, **53**, 549-554.
4. Yamanaka Y, Friess H, Kobrin MS et al.— Coexpression of epidermal growth factor receptor and ligands in human pancreatic cancer is associated with enhanced tumor aggressiveness. *Anticancer Res*, 1993, **13**, 565-569.
5. Safran H, Steinhoff M, Mangray S, et al.— Overexpression of the HER-2/neu oncogene in pancreatic adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol*, 2001, **24**, 496-499.
6. Simon B, Weinel R, Hohne M, et al.— Frequent alterations of the tumor suppressor genes p53 and DCC in human pancreatic carcinoma. *Gastroenterology*, 1994, **106**, 1645-1651.
7. Moskaluk CA, Hruban RH, Kern SE, et al.— p16 and K-ras gene mutations in the intraductal precursors of human pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Res*, 1997, **57**, 2140-2143.
8. Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, et al.— DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science*, 1996, **271**, 350-353.
9. Jones L, Ghaneh P, Humphreys M, et al.— The matrix metalloproteinases and their inhibitors in the treatment of pancreatic cancer. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, **880**, 288-307.
10. Gjertsen MK, Bakka A, Breivik J, et al.— Vaccination with mutant ras peptides and induction of T-cell responsiveness in pancreatic carcinoma patients carrying the

- corresponding ras mutation. *Lancet*, 1995, **346**, 1399-1400.
11. Gjertsen MK, Buanes T, Rosseland AR, et al.— Intra-dermal ras peptide vaccination with granulocyte macrophage colony-stimulating factor as adjuvant: clinical and immunological responses in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Int J Cancer*, 2001, **92**, 441-450.
 12. Adjei AA, Davis JN, Bruzek LM, et al.— Synergy of the protein farnesyltransferase inhibitor SCH66336 and cisplatin in human cancer cell lines. *Clin Cancer Res*, 2001, **7**, 1438-1445.
 13. Lersch C, Van Cutsem E, Amado R, et al.— Randomised phase II study of SCH 66336 and Gemcitabine in the treatment of metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Proc Asco*, 2001, **20**, abstract 608.
 14. Overholser JP, Prewett MC, Hooper AT, et al.— Epidermal growth factor receptor blockade by antibody IMC-C225 inhibits growth of a human pancreatic carcinoma xenograft in nude mice. *Cancer*, 2000, **89**, 74-82.
 15. Bruns CJ, Harbison MT, Davis DW, et al.— Epidermal growth factor receptor blockade with C225 plus gemcitabine results in regression of human pancreatic carcinoma growing orthotopically in nude mice by antiangiogenic mechanisms. *Clin Cancer Res*, 2000, **6**, 1936-1948.
 16. Abbruzzese JL, Rosenberg A, Xiong Q, et al.— Phase II study of anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody Cetuximab (IMC-C225) in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Asco*, 2001, **20**, Abstract 518.
 17. Woodburn J, Kendrew J, Fennel M, et al.— ZD1839 (Iressa), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) : correlation of c-fos expression and tumor growth inhibition. *Proc Am Ass Cancer Res*, 2000, **41**, 402, Abstract 2552.
 18. Meric JB, Faivre S, Monnerat C, et al.— ZD 1839 "Iressa". *Bull Cancer*, 2000, **87**, 873-876.
 19. Baselga J, Averbuch SD.— ZD 1839 (Iressa) as an anti-cancer agent. *Drugs*, 2000, **60** suppl 1, 33-40.
 20. Safran H, Ramanathan R, Schwartz J, et al.— Herceptin and Gemcitabine for metastatic pancreatic cancers that overexpress HER-2/neu. *Proc Asco*, 2001, **20**, Abstract 517.
 21. Stuart RC, Hawkins CA, McCulloch P et al.— A randomised double-blind placebo- controlled study of marimastat in patients with inoperable gastric carcinoma. *Proc Asco*, 2000, **17**, Abstract 929.
 22. Zervos EE, Norman Jg, Gower WR, et al.— Matrix metalloproteinase inhibition attenuates human pancreatic cancer growth in vitro and decreases mortality and tumorigenesis in vivo. *J Surg Res*, 1997, **69**, 367-371.
 23. Rosemurgy A, Harris J, Langleben A, et al.— Marimastat in patients with advanced pancreatic cancer: a dose-finding study. *Am J Clin Oncol*, 1999, **22**, 247-252.
 24. Evans JD, Stark A, Johnson CD, et al.— A phase II trial of marimastat in advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*, 2001, **85**, 1865-1870.
 25. Bramhall SR, Rosemurgy A, Brown PD, et al.— Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer : a randomised trial. *JCO*, 2001, **19**, 3447-3455.
 26. Carmichael J, Ledermann JA, Woll PJ, et al.— Phase Ib study of concurrent administration of marimastat and gemcitabine in non-resectable pancreatic cancer. *Proc Asco*, 1998, **17**, Abstract 888.
 27. Moore MJ, Hamm J, Eisenberg P, et al.— A comparison between gemcitabine and BAY 12-9566 in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Asco*, 2000, **19**, Abstract 930.

ABRÉVIATIONS

ASCO	American Society Of Clinical Oncology
DCC	Delete In Colorectal Cancer
EGF	Epidermal Growth Factor
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FTI	Farnesyl Transferase Inhibitor
GDP	Guanine Adenosine Biphosphate
GTP	Guanine Adenosine Triphosphate
MMP	Matrix Metalloproteinase
MMPI	Matrix Metalloproteinase Inhibitor

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr M. Polus, Service d'Oncologie médicale, CHU, Sart Tilman, B35, 4000 Liège.