

Le cancer : nouvelles données, nouvelles stratégies, nouveaux espoirs
Cancer: recent evidence, innovative strategies, future promises
© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés

Imatinib : preuve de validité d'un nouveau concept en oncologie moléculaire

Jean-Yves Blay¹, Axel Le Cesne²

¹Unité Inserm 590, centre Léon-Bérard, Lyon et hôpital Édouard-Herriot, Lyon ;

²Institut Gustave-Roussy, Villejuif

L'expression « thérapeutique ciblée » désigne des thérapeutiques dirigées contre des cibles moléculaires présentes et supposées jouer un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule cancéreuse ciblée. Il ne s'agit pas d'un concept nouveau en oncologie. Les traitements hormonaux des cancers du sein et de la prostate correspondent, selon cette définition, à des thérapeutiques ciblées et sont étudiés de longue date. Depuis 30 ans, la mise en évidence d'anomalies caractéristiques de certaines cellules néoplasiques, telles que des translocations spécifiques, des mutations activatrices ou des amplifications géniques a considérablement modifié les classifications nosologiques des maladies néoplasiques. La classification moléculaire de certains cancers a débouché depuis cinq ans sur la mise à disposition et/ou l'évaluation de médicaments capables de bloquer plus ou moins spécifiquement la fonction de ces protéines activatrices. Ces nouvelles thérapeutiques ciblées, « modernes », peuvent être classées en plusieurs catégories :

- les thérapeutiques ciblées sur des anomalies moléculaires causales, directement responsables de la transformation néoplasique ;
- les thérapeutiques ciblées sur des anomalies moléculaires plus tardives, qui contribuent à la progression tumorale mais qui ne constituent pas l'étape initiale de la transformation ;
- les thérapeutiques ciblées sur des cibles moléculaires qui ne jouent pas un rôle direct dans la transformation.

Les objectifs du présent exposé sont les suivants :

- faire comprendre ce que désigne le concept de thérapeutique ciblées ;
- décrire les différentes catégories de thérapeutiques ciblées ;
- comprendre le mode d'action et les résultats actuels du traitement par imatinib dans le modèle des tumeurs stromales gastro-intestinales ;
- comprendre les limites actuelles du traitement par imatinib dans ce modèle et les voies de recherche ;





Jean-Yves Blay, Axel Le Cesne

- connaître d'autres exemples de thérapeutiques ciblées sur des anomalies moléculaires causales ;
- connaître les modèles de thérapeutiques ciblées sur des anomalies moléculaires tardives ou sur des cibles dont la pertinence n'est pas établie.

THÉRAPEUTIQUES CIBLÉES SUR DES ANOMALIES MOLÉCULAIRES CAUSALES

Dans cette première catégorie de maladies, les anomalies moléculaires ciblées sont directement responsables de la transformation néoplasique. On peut citer comme exemples de telles altérations génétiques le gène de fusion *bcr-abl* des leucémies myéloïdes chroniques, les mutations activatrices du gène *KIT* dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), le gène de fusion *EWS-Flil* des sarcomes d'Ewing...

Pour les deux premières affections néoplasiques mentionnées, un inhibiteur de la fonction enzymatique des tyrosines kinases impliquées dans la transformation néoplasique, *bcr-abl* et *kit*, l'imatinib mésylate (STI571 Glivec®), a été développé et possède une activité antitumorale établie. Nous prendrons l'exemple des GIST pour illustrer cette première catégorie de maladies [1–8].

Imatinib et GIST : ce qui est acquis

Les GIST sont des tumeurs rares, pouvant se localiser à tous les étages du tractus digestif, dont l'incidence estimée est voisine de deux nouveaux cas pour 100 000 habitants par an. Les GIST représentent une entité nosologique particulière depuis la découverte de leur lien avec les cellules de Cajal, cellules pacemakers de la motricité digestive. Sur le plan phénotypique, les cellules tumorales de GIST sont caractérisées par l'expression du marqueur CD34, commun aux cellules de Cajal, et par l'expression du récepteur tyrosine kinase *c-kit* (CD117) sous une forme mutée et/ou activée. Ces mutations sont de survenue précoce et constituent même possiblement l'événement oncogénétique initial de la maladie [3]. La protéine *c-kit*, produit du proto-oncogène *c-kit*, est un récepteur trans-membranaire à activité tyrosine kinase dont le ligand naturel est le facteur de croissance *stem cell factor* (SCF) [3]. Les mutations du gène *KIT*, observées dans 85 à 90 % des GIST, sont responsables d'une activation spontanée de *c-kit* indépendamment de sa liaison avec son ligand spécifique. Ces mutations sont rencontrées dans la lignée germinale dans les rares cas familiaux de GIST, et dans la majorité des tumeurs à un stade précoce ou avancé, notamment dans des GIST de petite taille (< 1 cm) et dans des GIST familiaux. Dans les GIST dépourvues de mutations détectables du gène *KIT*, une activation constitutionnelle de la kinase est observée. Dans les GIST, les mutations sont le plus souvent situées dans l'exon 11, plus rarement dans l'exon 9 et exceptionnellement dans les exons 13, 14 et 17 [7]. La grande majorité de ces mutations se



Nouveau concept en oncologie moléculaire

trouvent de part et d'autre de la région transmembranaire du récepteur, impliquée dans la dimérisation de la kinase après fixation de son ligand. D'autres mutations activatrices de tyrosine kinases ont été rapportées dans les GIST dépourvues de mutation activatrice de *KIT*, portant sur la chaîne alpha du récepteur du *platelet-derived growth factor* (PDGF) [8].

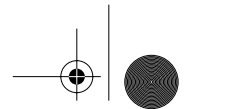
Avant l'introduction de l'imatinib, la chirurgie était le seul traitement efficace de cette pathologie, la chimiothérapie restant globalement inopérante et la radiothérapie non applicable. En 2001, ont démarré les premières études de phase I puis II et III évaluant l'efficacité de l'imatinib dans le traitement des GIST en phase avancée ou métastatique. Les données disponibles actuellement montrent que l'imatinib induit un taux de réponses objectives de 60 à 70 % selon l'imagerie conventionnelle (TDM/IRM), avec 15 à 20 % de maladies stabilisées et 10 à 15 % de résistances primaires. L'imagerie fonctionnelle par PET scan est probablement la meilleure méthode d'évaluation de l'efficacité de l'imatinib dans cette affection. Des résistances secondaires (reprogression après réponse initiale) sont désormais rapportées chez 10 % à 30 % des patients. La survie à un an des formes avancées était voisine de 35 % avant l'imatinib. Elle est désormais voisine de 90 %.

Les GIST constituent la première tumeur solide traitée efficacement par une thérapeutique ciblée sur l'anomalie moléculaire causale. Les modèles tumoraux entrant dans cette catégorie sont en nombre limité : on peut citer l'imatinib dans les leucémies myéloïdes chroniques, les leucémies myéomonocytaires chroniques et les syndromes hyperéosinophiliques associés à une translocation impliquant le récepteur du PDGF, les dermatofibrosarcomes de Darier et Ferrand, caractérisés par une translocation impliquant la chaîne bêta du PDGF. Lorsque l'anomalie moléculaire est initiale, la thérapeutique ciblée possède une activité antitumorale importante en monothérapie et permet d'obtenir des survies sans progression prolongée. L'imatinib n'a en revanche pas d'activité antitumorale établie dans les autres sarcomes non-GIST CD117 négatifs et/ou dépourvus de mutations activant une boucle autocrine PDGF [6].

Imatinib et GIST : les questions non résolues

La dose recommandée par l'AMM pour le traitement des GIST est de 400 mg/j. La dose optimale d'imatinib quotidienne pour les patients atteints de GIST reste cependant à établir : deux études de phase III rassemblant respectivement 953 patients (EORTC 62005) et 750 patients (SO033) ont comparé les doses de 400 mg/j et 800 mg/j. L'étude de l'EORTC retrouve un bénéfice pour le bras 800 mg/j en termes de survie sans progression, ce qui n'est pas le cas de l'étude américaine. Une analyse poolée de ces deux études est programmée.

Les critères prédictifs d'efficacité de l'imatinib dans les GIST sont à l'étude. L'anatomie moléculaire des mutations de *KIT* et de *PDGFRA* est corrélée au



Jean-Yves Blay, Axel Le Cesne

pronostic et à la réponse à l'imatinib. Les patients atteints de GIST avec mutations de l'exon 11 ont un taux de réponse, une survie sans progression et une survie globale supérieure à celle des patients avec mutations situées dans l'exon 9 ou dans d'autres parties de la molécule. De même, la présence de mutations de PDGFRA dans l'exon 18, notamment la mutation D842V, est associée à une absence de réponse au traitement par imatinib.

Imatinib et GIST : les voies de recherche

Plusieurs axes de recherche sont actuellement développés :

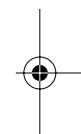
- les mécanismes moléculaires de la résistance primaire et secondaire des GIST ;
- le rôle de la chirurgie de résection des masses résiduelles ;
- la définition des critères de réponse et de progression ;
- l'utilité d'un traitement au long cours ;
- l'efficacité d'autres inhibiteurs de tyrosines kinases impliquées dans la transduction du signal en aval en cas de résistance.

THÉRAPEUTIQUES CIBLÉES SUR DES ANOMALIES MOLÉCULAIRES PLUS TARDIVES

Ces anomalies moléculaires contribuent à la progression tumorale, mais ne constituent pas l'étape initiale de la transformation. Elles ne sont pas observées dans toutes les tumeurs d'un même type histologique et elles ont volontiers une valeur pronostique, généralement défavorable. Les amplifications du gène *erb-B2* dans les adénocarcinomes du sein, l'expression d'EGFR sur les cancers du poumon non à petites cellules, la production de VEGF par les cellules tumorales constituent des exemples de ce type de pathologies [9, 10]. Retrouvées dans 15 à 20 % des tumeurs, elles sont associées à un pronostic défavorable et à une moins bonne réponse aux traitements antinéoplasiques.

Le trastuzumab est un anticorps humanisé dirigé contre la partie extracellulaire de la molécule HER2. En monothérapie, il donne lieu à un taux de réponse voisin de 10 % dans le cancer du sein mais, en association à une chimiothérapie par le paclitaxel, il permet d'augmenter significativement le taux de réponse et la survie chez les patientes dont les tumeurs surexpriment la molécule-cible [9].

Le traitement à visée anti-angiogénique constitue un autre exemple de thérapeutique ciblée sur un événement moléculaire tardif [10]. Deux études récentes ont démontré l'intérêt thérapeutique d'inhibiteurs du VEGF. Une étude randomisée de phase II, comparant deux doses de l'anticorps anti-VEGF bevacizumab (Avastin®), à un traitement par placebo chez des patients atteints d'adénocarcinome du rein métastatique, a montré une amélioration de la survie sans progression avec le bevacizumab. La deuxième étude multicentrique randomisée, présentée en 2003 à la réunion de la Société américaine d'oncologie clinique, comparait chez 815 patients





Nouveau concept en oncologie moléculaire

présentant un cancer colorectal métastatique un traitement de première ligne par 5FU, leucovorine et CPT11 à la même chimiothérapie associée au bevacizumab [11]. Le bras expérimental s'est avéré significativement supérieur, en termes de réponse (45 % versus 35 %, $p = 0,0029$) aussi bien qu'en termes de survie médiane (20,3 versus 15,6 mois, $p = 0,00003$) et de survie médiane sans progression (10,6 versus 6,24 mois, $p < 0,00001$).

Ces études établissent l'activité clinique des traitements anti-angiogéniques en oncologie. Elles constituent le deuxième exemple de thérapeutique ciblée sur un événement moléculaire tardif permettant d'améliorer significativement la survie.

Dans le cas des thérapeutiques ciblées sur une anomalie moléculaire tardive, les taux de réponse en monothérapie sont limités, avec peu ou pas de survivants sans progression à long terme, mais ils permettent en combinaison avec une chimiothérapie conventionnelle d'améliorer la survie sans progression, la survie globale et le taux de réponse. Les voies de recherche dans ces situations concernent essentiellement l'identification de critères prédictifs d'efficacité, pour mieux catégoriser les patients qui vont bénéficier du traitement et pour mieux comprendre le mode d'action du médicament in vivo.

THÉRAPEUTIQUES CIBLÉES SUR DES CIBLES MOLÉCULAIRES QUI NE JOUENT PAS UN RÔLE DIRECT DANS LA TRANSFORMATION

Lorsque la thérapeutique ciblée est dirigée contre une enzyme qui n'est pas nécessaire pour la survie d'une cellule, cette thérapeutique va être en général inopérante. Ceci explique que les essais de Glivec® dans les tumeurs kit⁺ ou PDGF R⁺ dépourvues de mutations activatrices de ces voies de transduction ont globalement été négatifs [6]. Ceci a été particulièrement bien illustré dans l'étude 62001 de l'EORTC, où les patients atteints de GIST ou d'autres types de sarcomes recevaient de l'imatinib à la dose de 800 mg/j. En dépit de l'expression constante du récepteur du PDGF (une des cibles de l'imatinib) sur les cellules tumorales conjonctives, aucune réponse n'a été observée pour les tumeurs autres que les GIST [6]. L'autre exemple classique est l'absence d'efficacité clinique du trastuzumab lorsque les cellules d'adénocarcinome du sein ne présentent pas d'amplification de HER2. La présence de la cible moléculaire n'est donc pas suffisante : il faut que celle-ci contribue à la transformation pour que les thérapeutiques ciblées puissent être efficaces.

CONCLUSION

L'efficacité du traitement par imatinib (STI571) dans les leucémies myéloïdes chroniques et les tumeurs gastro-intestinales GIST démontre la validité du concept de traitement ciblé sur des anomalies moléculaires en oncologie. La recherche actuelle vise à mieux connaître les mécanismes de résistance primaire et secondaire à ces traitements.



Jean-Yves Blay, Axel Le Cesne

Les thérapeutiques ciblées sont désormais des standards thérapeutiques pour plusieurs affections néoplasiques (non seulement la leucémie myéloïde chronique et les GIST, mais encore l'adénocarcinome du sein...) et plusieurs molécules disposent dès à présent d'une autorisation de mise sur le marché. Plusieurs dizaines de médicaments dirigés contre de nouvelles cibles sont en cours d'évaluation. Les inhibiteurs des tyrosines kinases et de leurs ligands auront de toute évidence une place importante dans le traitement des tumeurs solides dans les années à venir. Il reste à identifier les paramètres biologiques corrélés à la réponse et à l'efficacité de ces thérapeutiques pour mieux sélectionner les patients. Les techniques d'analyse moléculaire à haut débit, de type microarrays d'expression ou protéomique, auront probablement un rôle majeur à jouer dans ce cadre.

Références

- 1 Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1084-1086.
- 2 Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate--a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 683-693.
- 3 Berman J, O'Leary T. Gastrointestinal stromal tumors workshop. *Human Pathol* 2001 ; 32 : 578-582.
- 4 Van Oosterom A, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of Imatinib (STI-571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors : a phase I study. *Lancet* 2001 ; 358 : 1421-1423.
- 5 Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 472-480.
- 6 Verweij J, van Oosterom AT, Blay JY, Rodenhuis S, van der Graaf W, Radford JA. Imatinib (Gleevec) an active agent for gastrointestinal stromal tumors (GIST), but not for other soft tissue sarcoma (STS) subtypes not characterized for KIT and PDGF-R expression, results of EORTC phase II studies. *Eur J Cancer* 2003 ; 39 : 2006-2011.
- 7 Heinrich MC, Corless CL, Blanke C, et al. KIT mutational status predict clinical response to STI-571 in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 ; 21 (abstract 6).
- 8 Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003 ; 299 : 708-710.
- 9 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 783-792.
- 10 Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 427-434.
- 11 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first-line colorectal cancer (CRC) : results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first-line therapy in subjects with metastatic CRC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 ; 3646 (abstract). www.asco.org/hurwitz