



➤ **Dr Hervé Wallerand**, Urologue - Service d'Urologie, CHU-Besançon

Nouvelles Thérapeutiques Ciblées dans le Cancer de la Vessie

Avec 8250 nouveaux cas de tumeurs de la vessie par an, la France se place au 5^{ème} rang Européen et au 6^{ème} pour le nombre de décès (4500 / an).

Les tumeurs de la vessie sont un groupe hétérogène d'où les études cliniques ont isolé deux types principaux (superficielles et infiltrantes) avec des pronostics opposés puisque la survie à 5 ans est d'environ 90% pour les tumeurs superficielles alors que près de 50% des patients bénéficiant d'une cystectomie décèdent dans les 2 ans après le diagnostic pour les tumeurs infiltrantes [1, 2].

La biologie moléculaire a confirmé l'idée de deux variantes phénotypiques au comportement clinique et au pronostic différents et a avancé l'idée de l'existence de deux voies moléculaires distinctes caractérisées par des anomalies génétiques et épigénétiques pouvant à terme être utilisées comme marqueurs pronostiques mais aussi comme cibles thérapeutiques (Figure 1). La compréhension de l'hétérogénéité du potentiel malin des tumeurs de la vessie constitue la pierre d'achoppement pour élucider la biologie de la progression tumorale. Ainsi, la «carte d'identité

moléculaire» d'une tumeur de la vessie permettra, non seulement d'identifier des marqueurs moléculaires pronostiques de la réponse au traitement, mais également, l'émergence de nouvelles thérapeutiques ciblées (« traitement à la carte »).

Si la multiplicité des voies moléculaires impliquées dans la carcinogenèse laisse imaginer les nombreuses cibles potentielles (apoptose, les signaux de transduction, la régulation du cycle cellulaire, l'angiogenèse, et l'invasion avec les métastases), elle laisse également augurer des années de recherche et d'essais cliniques avant qu'elles ne soient utilisables par les cliniciens.

I. VOIES MOLÉCULAIRES IMPLIQUÉES DANS LA CARCINOGENESE VESICALE ET CIBLES POTENTIELLES

1. Inhibiteurs du cycle cellulaire

Les anomalies des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs permettent aux cellules cancéreuses d'échapper aux différents contrôles

Tableau 1: Voies moléculaires impliquées et cibles potentielles dans le cancer de la vessie.

Voies moléculaires	Cibles potentielles
Cycle cellulaire p21	p53, pRb, p16,
Apoptose	Bcl-2, Cox-2
Signal de PTEN, Akt, NFκB	EGFR, HER2, transduction
Angiogenèse	VEGF,
Thrombospondine-1	

du cycle cellulaire et de se multiplier. Le cycle cellulaire fait intervenir plusieurs molécules: les cyclines et les kinases cycline-dépendantes (cdk), qui fonctionnent en couple et permettent la progression du cycle cellulaire, et les inhibiteurs de cdk [cdki] (p16 INK4a sur le locus 9p21+++). Cibler les protéines contrôlant les différents points du cycle cellulaire est une stratégie thérapeutique attractive dans la mesure où la surexpression de certaines cyclines ont été retrouvées lier au développement de tumeurs humaines dont le cancer de la vessie [3]. Ainsi, la modulation de l'activité des cdk en les inhibant à l'aide de petites molécules permet d'induire

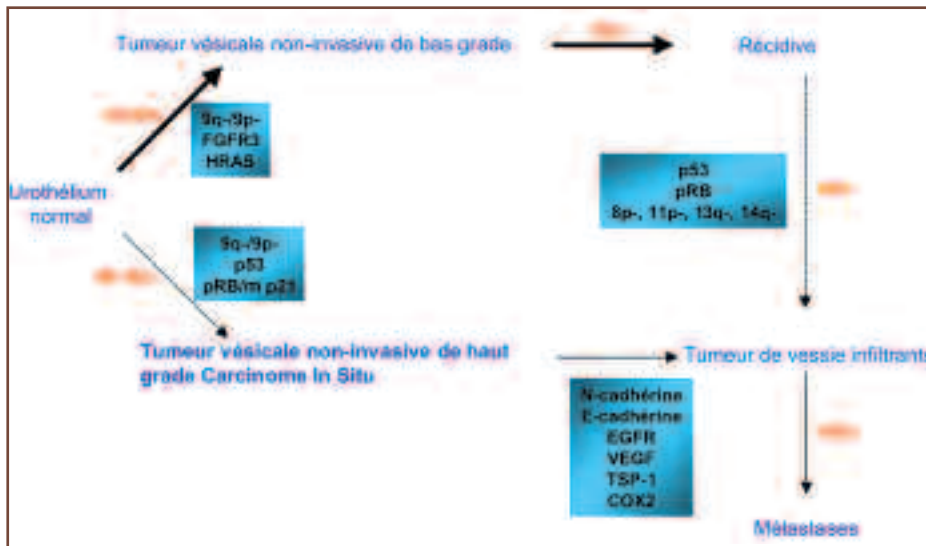


Figure 1 : Anomalies génétiques et épigénétiques qui caractérisent les deux voies moléculaires de la cancérogenèse vésicale.

l'arrêt du cycle cellulaire, de déclencher l'apoptose et d'inhiber la transcription des cellules cancéreuses. Quatre de ces molécules bénéficient actuellement d'essais thérapeutiques : le flavopiridol, UCN-01, CYC202 et le BMS-387032.

2. Modulateurs de l'apoptose

Les gènes suppresseurs de tumeur p53 (chromosome 17p) et RB (rétinoblastome ; chromosome 13q) sont retrouvés altérés respectivement dans 50% et 35% des tumeurs de la vessie [4]. Ces altérations sont généralement associées à des tumeurs de stade avancé et de grade élevé [5]. Il est maintenant bien reconnu que les patients porteurs de tumeurs de vessie avec altérations des gènes p53 et/ou RB développent plus fréquemment des tumeurs avec métastases [6]. Les deux produits de ces gènes jouent un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire au point de transition G1/S en le stoppant pour des cellules dont l'ADN est altéré et en provoquant l'apoptose de ces cellules si l'ADN ne peut être réparé. Leur altération supprime ce contrôle et permet à la cellule cancéreuse de se multiplier.

L'expression de la protéine p21 (inhibiteur de kinase cycline-dépendante [cdki] cible d'aval de p53) a aussi une signification pronostique [7].

Les chimiothérapies conventionnelles à bases de cisplatine sont cytotoxiques et agissent en activant l'apoptose des cellules cancéreuses [8]. La chimiosensibilité de certaines tumeurs est modulée selon le statut de p53 avec une résistance à la combinaison MVAC (méthotrexate-vinblastine-doxorubicine-cisplatine) pour les tumeurs à p53 muté et une efficacité des combinaisons comprenant du paclitaxel qui est un agent indépendant de p53 [9].

La thérapie génique ciblant p53 a donné des résultats satisfaisants. L'adénovirus ONYX-015 contamine et se réplique spécifiquement dans les cellules à p53 déficient provoquant leur lyse. L'activité de ONYX-015 est corrélée à une diminution de l'expression de p53. Cette méthode thérapeutique a déjà été utilisée avec succès dans les cancers ORL, de l'ovaire, colon, foie [10]. De même, la restauration de l'expression p53 dans les cellules p53-déficientes par l'intermédiaire

d'un adénovirus contenant le gène p53 normal (Ad5CMV-TP53, RPR-INGN-201) montrent également des résultats prometteurs en cancérologie. L'adénovirus AdCMV-TP53 a montré des résultats impressionnants en inhibant la croissance de lignées cellulaires tumorales. Les études cliniques qui utilisent cet adénovirus en instillations intra-vésicales ont montré une excellente tolérance [11].

Pour améliorer la transduction du gène p53, il est utilisé un renforceur de la transduction (N,N'-bis(3-D-gluconamidopropyl)cholamide). Une augmentation de l'expression de p21 a également été observée chez les patients traités ainsi.

La protéine Bcl-2 est un inhibiteur de l'apoptose qui procure aux cellules cancéreuses une résistance aux chimiothérapies cytotoxiques [12]. La sur-expression de Bcl-2 serait à l'origine d'une résistance à la fois à la radiothérapie et à la chimiothérapie [13]. Des altérations de l'expression de Bcl-2 ont été retrouvées dans beaucoup de cancers épithéliaux dont la vessie. L'oblimersen est un oligonucléotide anti-sens qui inhiberait l'action du Bcl-2 et est en actuellement en essai thérapeutique.

Le gène de la cyclooxygénase 2 (COX2) code pour une prostaglandine qui influence l'apoptose puisque sa sur-expression renforce celle de la protéine anti-apoptotique Bcl-2. L'expression la plus forte de COX2 est retrouvée dans les tumeurs infiltrantes de la vessie et son inhibition inhibe la croissance tumorale dans un modèle animal [14]. L'utilisation de COX-2 comme cible potentielle dans les tumeurs de la vessie devrait être efficace notamment par l'utilisation soit d'anti-inflammatoire stéroïdien sélectif (Bextra®[valdecoxib], Celebrex® [celecoxib], Vioxx® [rofecoxib]) ou non sélectif (ibuprofène, ketoprofène).



Tableau 2 : Thérapeutiques ciblées en développement dans le cancer de la vessie.

Agents thérapeutiques	Cibles moléculaires
APOPTOSE	
Oblimersen (Genasens®)	Bcl-2
ONYX-015	p53
Ad5CMV-TP53	p53
Anti-inflammatoires sélectifs	Cox-2
CYCLE CELLULAIRE	
Flavopiridol BMS 387032 Roscovitine UNC-01, CYC202	Kinases cycline-dépendantes
SIGNAL DE TRANSDUCTION	
<i>Anticorps monoclonaux</i>	
Cetuximab (Erbix®)	EGFR
Matuzumab (EMD72000®)	EGFR
Trastuzumab (Herceptin®)	HER-2
Pertuzumab (Omnitarg®)	HER-2
ABX-EGF, MDX-447	Pan-HER
<i>Inhibiteurs Tyrosine Kinase (TKI) [per os]</i>	
Gefitinib (Iressa®)	EGFR
Erlotinib (Tarceva®)	EGFR
Lapatinib (GSK572016®)	EGFR, HER-2
AG1478	EGFR, HER-2
EKB-569, GW57216, PKI-166	EGFR et/ou HER-2
ANGIOGENESE	
<i>Anticorps monoclonaux</i>	
Bevacizumab (Avastin®)	VEGF
DC101	VEGFR
<i>Inhibiteurs Tyrosine Kinase (TKI) [per os]</i>	
SU11248 (Sugen®)	VEGFR
Sorafenib (BAY43-9006®)	VEGFR
SU 5416	VEGFR1, 2
AG-013736	VEGFR, PDGFR

Inhibiteurs des signaux de transduction :

3. Inhibiteurs des signaux de transduction

Les voies de signalisation moléculaires impliquées dans la cancérisation épithéliale sont nombreuses : famille des récepteurs aux facteurs de croissance (EGFR), Ras/Raf1/MAPK, PI3-K... La voie impliquant les récepteurs aux facteurs de croissance sont celles sur lesquelles la recherche a focalisé ces dernières années.

Les récepteurs à tyrosine kinase EGFR (HER1) et ERBB2 (HER2) ont été retrouvées fortement exprimées à la surface des cellules tumorales

vésicales [15]. La sur-expression de HER1 et HER2 a été corrélée à un grade tumoral élevé, une survie spécifique diminuée et la survenue de métastases dans les tumeurs de vessie [16]. L'activation de ces deux récepteurs a été identifiée comme un événement clé pour initier la cascade intracellulaire conduisant à la prolifération cellulaire tumorale, à la stimulation de l'angiogenèse avec apparition de métastases. Il a été retrouvé une sur-expression de ces récepteurs dans plus de 50% des tumeurs infiltrantes de la vessie, notamment chez les fumeurs. Ils constituent une cible de choix du cancer de la vessie et beaucoup de molécules sont actuellement en développement.

Des anticorps monoclonaux dirigés contre la portion extra-cellulaire du récepteur HER1 (cetuximab [Erbix®], matuzumab [EMD 72000®] et HER2 (trastuzumab [Herceptin®], pertuzumab [Omnitarg®]) ou encore des petites molécules disponibles en *per os* et inhibant l'activité tyrosine kinase du récepteur (gefitinib [Iressa®], erlotinib [Tarceva®]) sont encore en cours de développement et ont déjà montré des résultats intéressants dans le traitement de tumeurs épithéliales dont le cancer de vessie seuls ou associés aux chimiothérapie conventionnelles. Les résultats de ces essais sont primordiaux au regard de la thérapie anti - RTK (Receptor Tyrosine Kinase) dans le traitement des tumeurs infiltrantes de vessie.

D'autre part, il a été montré que le gefitinib, comme d'autres molécules ciblant l'EGFR, avait pour propriété de renforcer l'efficacité des agents cytotoxiques quelque soit le niveau d'expression de l'EGFR [17]. Ainsi, l'association d'un inhibiteur d'EGFR associé à un bi- ou trithérapie (paclitaxel/gemcitabine/cisplatine) pourrait être une solution thérapeutique prometteuse dans le carcinome urothélial de vessie.

4. L'angiogenèse

L'angiogenèse est le phénomène permettant à une tumeur de créer un nouveau réseau vasculaire et de croître sans restriction. Les cellules peuvent se disséminer par ce néo-réseau et former des métastases. Une tumeur acquiert un phénotype angiogénique soit en augmentant le taux d'expression des facteurs pro-angiogéniques (VEGF, bFGF...), soit en diminuant le taux d'expression des facteurs anti-angiogéniques (Thrombospondine-1, Angiostatine...), soit en combinant les deux. L'activation d'oncogènes (EGFR...) ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (p53...),



outre leur effet sur le cycle cellulaire et l'apoptose, peuvent influencer les propriétés angiogéniques des cellules tumorales.

Cibler l'angiogenèse dans les tumeurs de la vessie a déjà montré de bons résultats dans des modèles expérimentaux ainsi que dans des essais cliniques. Actuellement, en urologie, l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre les facteurs pro-angiogéniques (VEGF) est courante dans les carcinomes rénaux métastatiques et les cancers de la prostate avancés. Il a été constaté que l'utilisation de facteurs anti-angiogéniques pouvait avoir un effet synergique avec les agents cytotoxiques conventionnels (chimiothérapie, radiothérapie) [18].

Plusieurs stratégies anti-angiogéniques sont en cours de développement dont des anticorps monoclonaux neutralisant le VEGF (bevacizumab [Avastin®] ou le récepteur au VEGF (DC101), des inhibiteurs du site tyrosine kinase du VEGFR (BAY43-9006, SU11248...).

5. Agents anti-invasifs

Il est maintenant clairement démontré que les métalloprotéinases matricielles (MMPs) sont des enzymes qui dégradent la matrice extra-cellulaire (ECM) et jouent un rôle crucial dans l'invasion tumorale et les métastases. Le contrôle de l'expression de ces enzymes est perdu dans les cellules cancéreuses et leur permet d'envahir le stroma et de coloniser les organes à distance. Les MMP-2 et -9 semblent être les plus impliquées dans l'invasion cellulaire et sont souvent co-exprimées dans les cancers humains [19]. Il existe une corrélation entre le niveau d'expression des MMPs et la progression tumorale. Les inhibiteurs de MMPs testés sont l'AG3340, le BMS275291, le marimastat, le batimastat et le col-3. Ces traitements n'ont pas encore fait l'objet d'essais dans le cancer de la vessie et les

résultats décevants ont pour l'instant stopper leur développement en clinique.

Le but principal de l'identification de marqueurs moléculaires de la progression tumorale dans le cancer de vessie est de permettre, au plan individuel, de prédire la réponse au traitement et de développer de nouvelles thérapeutiques ciblées. Il est également primordial de déterminer le synergisme de ces nouveaux traitements avec les thérapies conventionnelles (chimiothérapie, radiothérapie). Pour que ces nouvelles stratégies ciblées soient efficaces, le profil des anomalies moléculaires de la tumeur est crucial à définir pour un rendement optimal. Le traitement du cancer est en pleine évolution depuis l'avènement de ces nouvelles stratégies thérapeutiques. Le transfert de recherche du laboratoire à la clinique a déjà commencé et les années, qui viennent, vont probablement voir l'émergence de nouveaux traitements ciblés utilisés en routine.

REFERENCES

- Steinberg GD, Trump DL, Cummings KB. Metastatic bladder cancer. Natural history, clinical course, and consideration for treatment. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 735-746.
- Liebert M, Seigne J. Characteristics of invasive bladder cancers: histological and molecular markers. *Semin Urol Oncol* 1996; 14: 62-72.
- Senderowicz AM. Novel small molecule cyclin-dependent kinases modulators in human clinical trials. *Cancer Biol Ther* 2003; 2: S84-S95.
- Esrig D, Elmaïjian D, Groshen S, et al. Accumulation of nuclear p53 and tumour progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 1259-1264.
- Cordon-Cardo C, Zhang Z-F, Dalbagni G et al. Cooperative effects of p53 and pRb alterations in primary superficial bladder tumors. *Cancer Res* 1997; 57: 1217-1221.
- Logothetis CJ, Xu HJ, Ro JY et al. Altered expression of retinoblastoma protein and known prognostic variables in locally advanced bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(16): 1256-1261.
- Stein JP, Ginsberg DA, Grossfeld GD, et al. Effect of p21 WAF1/CIP1 expression on tumor progression in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(14): 1072-1079.
- Hussain M, Vaishampayan U, Du W, et al. Combination carboplatin, paclitaxel and gemcitabine. Is an active treatment for advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2527-2533.
- Sarkis A, Bajorin D, Reuter V, et al. Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. *J Clin Oncol* 1996; 13: 1384-1390.
- Rudin CM, Cohen EE, Papadimitrakopoulou VA, et al. An attenuated adenovirus, ONYX-015, as mouthwash therapy for premalignant oral dysplasia. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4546-4552.
- Hsieh JT, Dinney CP, Chung LW. The potential role of gene therapy in the treatment of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2000; 17: 103-113) (Kuball J. Successful adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer in patients with bladder cancer by intravesical vector instillation. *J Clin Oncol* 2002; 20: 957-965.
- Cory S, Adams J. The Bcl-2 family : regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev* 2002 ; 2 :647-656.
- Gross A, Mc Donnell JM, Korsmeyer SJ. BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. *Genes Dev* 1999 ; 13 : 1899-1911.
- Komhoff M, Guan Y, Shappell HW, et al. Enhanced expression of cyclooxygenase-2 in high grade human transitional cell bladder carcinomas. *Am J Pathol* 2000; 157(1):29-35.
- Bellmunt J, Hussain M, Dinney CP. Novel approaches with targeted therapies in bladder cancer. Therapy of bladder cancer by blockade of the epidermal growth factor receptor family. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000 ; 46(Suppl.) : S85-S104.
- Chow NH, Chan SH, Tzai TS, et al. Expression profiles of ErbB family receptors and prognosis in primary transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1957-1962.
- Sirotnak FM, Zakowski MF, Miller VA, et al. Efficacy of cytotoxic agents against human tumor xenografts is markedly enhanced by coadministration of ZD 1839 (Iressa), an inhibitor of EGFR tyrosine kinase. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4885-4892.
- Gorski DH, Mauceri HJ, Salloum RM, et al. Potentiation of the antitumor effect of ionizing radiation by brief concomitant exposures to angiostatin. *Cancer Res* 1998; 58: 5686-5889.
- Pellikainen JM, Ropponen KM, Kataja VV, et al. Expression of matrix metalloproteinase (MMP-2 and MMP-9) in breast cancer with a special reference to activator protein-2, HER-2, and prognosis. *Clin Cancer Res* 2004; 22:7621-7628.