

# Glioblastome et angiogenèse

Mario Campone

Institut du Cancer Nantes Atlantique, CLCC René Gauducheau,

Saint Herblain/Nantes

<m-campone@nantes.fnclcc.fr>

**D**epuis plus de trente ans, peu d'avancées significatives ont été réalisées dans la prise en charge des astrocytomes de grade III et IV. Le pronostic demeure sombre. Après le diagnostic initial, la médiane de survie varie entre 8 et 15 mois pour les astrocytomes de grade IV et entre 12 et 24 mois pour les astrocytomes de grade III [1]. L'association concomitante de la radiothérapie au temozolomide suivi de 6 mois de temozolomide en entretien est actuellement considérée comme le standard de la prise en charge des astrocytomes de grade IV.

Après rechute, le pronostic est encore plus sombre, avec une médiane de survie de 3 à 9 mois. Les options thérapeutiques possibles sont la ré-intervention, la ré-irradiation ou la chimiothérapie. L'agent cytotoxique, en cas de récurrence, qui semble démontrer une certaine efficacité est le BCNU ; délivré à la dose de 80 mg/m<sup>2</sup> du jour 1 à 3 toutes les 8 semaines, la PFS à 6 mois est de 17,5 % [2].

### Comment améliorer le pronostic de ces patients ?

Les progrès réalisés dans la connaissance des processus moléculaires de cancérogenèse des tumeurs gliales ont permis de définir des cibles potentielles dont l'angiogenèse.

Tableau 1.		
Agent thérapeutique	Type de tumeur	Phase de l'étude
Bevacizumab	Glioblastome en rechute	I/II/III
Vatalinib VEGF-R1-3 ; PDGF-R ; cKit	Glioblastome en rechute	I/II
Sorafenib VEGF-R2-3 ; BRAF ; RAF ; PDGF-R ; c-Kit ; Ras ; p38	Glioblastome en rechute et gliosarcome	I/II
Cediranib VEGF-R1-3 ; PDGF-R ; cKit	Glioblastome en rechute	I/II/III
VEGF Trap VEGFA-B ; PIGF	Glioblastome en rechute	II
Sunitinib VEGF-R2 ; PDGF-R ; cKit ; FLT3	Glioblastome en rechute	II
Vandetanib VEGF-R2 ; EGF-R ; RET	Glioblastome au diagnostic et en rechute	I/II
Pazopanib VEGF-R1-3 ; PDGF-R ; cKit	Glioblastome en rechute	I/II

Source : US National Institutes of Health clinical trial web site.

Les tumeurs gliales de haut grade sont caractérisées par une prolifération des cellules endothéliales et d'une zone nécrotique, témoin d'une importante néo-vascularisation anarchique [3]. Cette nécrose est liée aux phénomènes microthrombotiques de la tumeur induisant des zones d'hypoxie. L'hypoxie et l'organisation anarchique de la vascularisation tumorale (vaisseaux dilatés, tortuosité, disparition

des gradients de pression) sont autant de facteurs de radio ou de chimiorésistance. Un des principaux facteurs promoteurs de l'angiogenèse impliqué dans les astrocytomes de haut grade est le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) comme l'ont démontré de nombreux travaux précliniques. La synthèse du VEGF est observée principalement dans les zones hypoxiques.

## Dossier : Le cerveau

Elle est induite par différents facteurs de croissance (IGF, EGF, IL-1, IL-6, PDGF, bFGF, COX-2, NO) mais aussi par la mutation de gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans la cancérogénèse des tumeurs gliales : p53, PTEN, von Hippel Lindau.

Le bevacizumab est capable de neutraliser le VEGF. Les modèles *in vivo* de xénotgreffe démontrent que le bevacizumab seul, ou en association à la chimiothérapie ou à la radiothérapie, inhibe la croissance tumorale ainsi que le processus d'invasion (migration-adhésion). Le bevacizumab induit le rétablissement de la balance facteurs pro-angiogéniques/anti-angiogéniques en faveur de ces derniers, diminuant l'hypoxie tumorale, rétablissant un gradient de pression entre le système vasculaire péri-tumoral et le milieu interstitiel, ce qui permet aux différents agents cytotoxiques d'atteindre leurs cibles.

En clinique, Vredenburgh *et al.* [4] rapportent la première étude de l'association bevacizumab et irinotecan, portant sur 35 patients, répartie en deux cohortes, présentant un astrocytome de grade IV en rechute. Le bevacizumab était délivré toutes les deux semaines à la dose de 10 mg/kg (cohorte 1) ou à la dose 15 mg/kg toutes les 3 semaines (cohorte 2). L'irinotecan était délivré : 1) tous les 14 jours (cohorte 1) à la dose de 125 mg/m<sup>2</sup> chez des patients sous anti-épileptiques non inducteurs enzymatiques (AENIE) et de 340 mg/m<sup>2</sup> chez les patients sous antiépileptiques inducteurs enzymatiques (AEIE) ; 2) aux jours 1, 8, 22, 29 reprise au jour 42 (cohorte 2). Les auteurs rapportent une PFS à 6 mois, pour l'ensemble de la population, de 46 % (pas de différence entre les 2 cohortes) et un taux de RO de 52 %.

En terme de toxicité, un patient a présenté une hémorragie cérébrale, et 4 patients des événements thromboemboliques. La diminution de la SUV au TEP par FLT serait prédictive de réponse à cette association [5], même réalisée de manière précoce (1 à 2 semaines après le traitement).

Une deuxième étude a été conduite chez 9 patients présentant un astrocytome de grade III en rechute [6]. La PFS à 6 mois est de 56 % et le taux de RO de 66 %. En monothérapie le taux de RO est de 15 % avec l'irinotecan [7]. Le VEGF n'est pas le seul facteur angio-

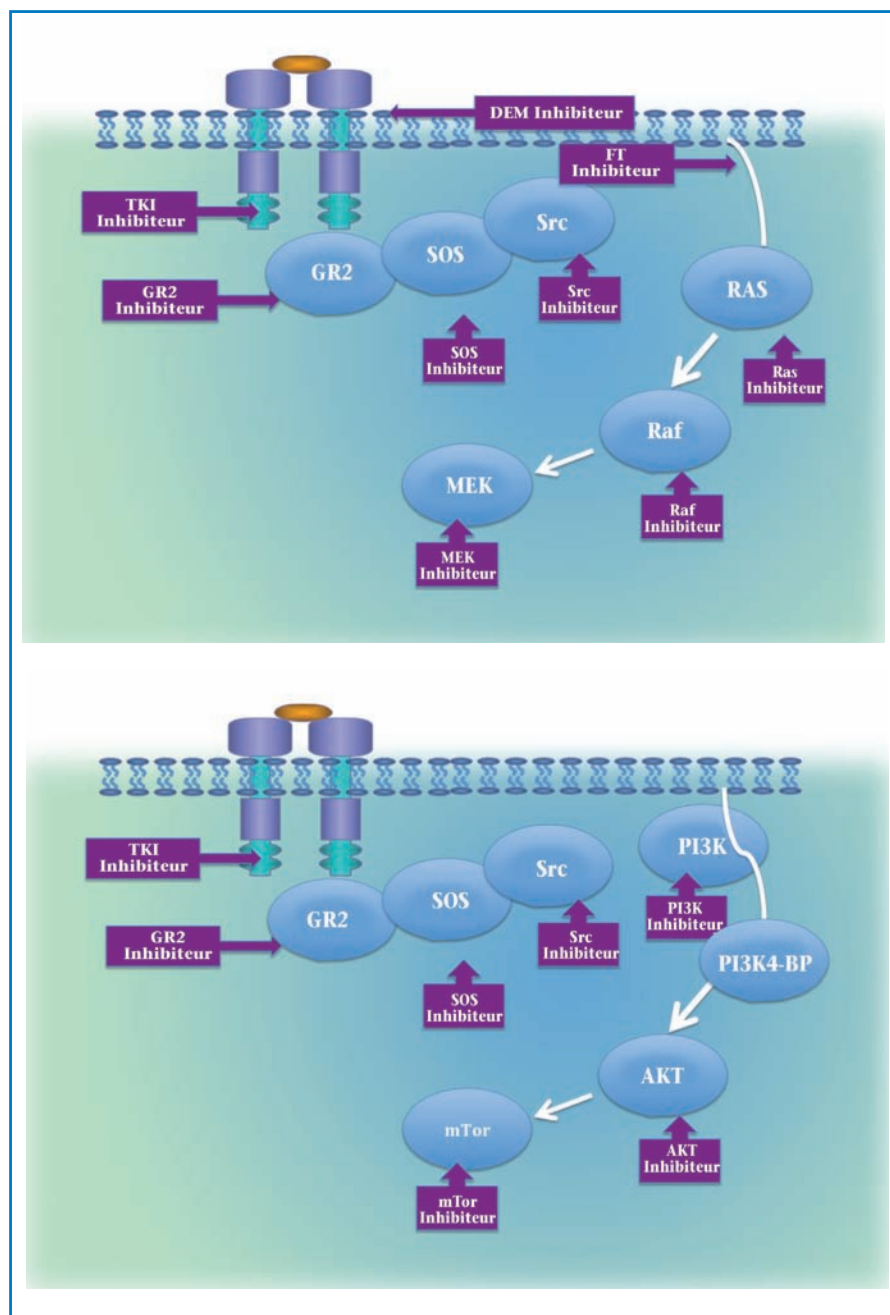


Figure 1.

génique impliqué. Actuellement, il est démontré que d'autres facteurs jouent un rôle tout aussi important comme le PDGF/PDGF-R, FGF/FGF-R, l'angiopoïétine/TIE2, les intégrines, ainsi que la transduction du signal médié soit par la voie src-Ras-Raf-MEK-ERK kinase, soit par la voie AKT-mTor.

Les nouvelles stratégies thérapeutiques vont consister alors à inhiber soit le facteur de croissance pro-angiogénique, soit son récepteur ou bien les seconds messagers induits après fixation du facteur sur son récepteur (figure 1).

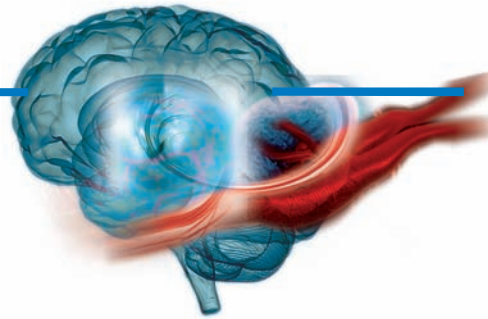
Actuellement des études cliniques sont en cours (tableau 1) pour valider ces stratégies.

### Conclusion

Les résultats prometteurs du bevacizumab en association avec le CPT11 démontrent que l'angiogénèse des tumeurs gliales est une cible thérapeutique majeure et qu'il est indéniable qu'une étape importante vient d'être franchie. Cependant, nous allons devoir définir dans les années à venir les facteurs prédictifs de réponse et de toxicité (biopathologie, imagerie fonctionnelle et métabolique, protéomique), ainsi que la meilleure association anti-angiogénique et chimiothérapie.

### Références

1. Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group. *Lancet* 2002 ; 359 : 1011-1.
2. Brandes AA, et al. *Neurology* 2004 ; 63 : 1281-4.
3. Jain RK, et al. *Nature Rev* 2007 ; 8 : 610-22.
4. Vredenburgh JJ, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4722-9.
5. Chen W, et al. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4714-21.
6. Vredenburgh JJ, et al. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 1253-9.
7. Prados MD, et al. *Neuro Oncol* 2006 ; 8 : 189-93.



# Anti-angiogéniques et métastases cérébrales

Joseph Gligorov<sup>1</sup>, Gaël Deplanque<sup>2</sup>

1- Service d'oncologie médicale, APHP Tenon, Paris

<joseph.gligorov@tnn.aphp.fr>

2- Service d'oncologie médicale, Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph, Paris

<Gdeplanque@hpsj.fr>

### L'ampleur du problème et les hypothèses de travail

Le cerveau est un site fréquent de dissémination métastatique des cancers et plus particulièrement pour les cancers du poumon, du sein, le mélanome, le cancer du rein et les cancers digestifs. On considère que 6,5 % des cancers vont métastaser à ce niveau mais si l'on intègre les progrès de la prise en charge en situation avancée de la maladie, on estime à ce jour que plus de 15 % des cancers du sein en situation métastatique vont avoir une évolution métastatique cérébrale clinique ; ce taux peut atteindre 30 % sur les séries autopsiques [1]. Les complications hémorragiques des métastases cérébrales sont variables en fonction du type histologique primitif. Certaines sont à risque hémorragique majeur comme les mélanomes (40-50 %), les cancers du rein (70 %) ou les choriocarcinomes, alors que d'autres sont à risque moindre comme les cancers bronchiques ou mammaires (1-5 %). Les mécanismes physiopathologiques expliquant ce tropisme et surtout cette

évolution au cours du temps semblent liées à la durée d'évolution de la maladie, sont en grande partie liés aux particularités biologiques et physiques des échanges qui existent entre le système nerveux central et le reste de l'organisme.

Les métastases cérébrales surviennent principalement par dissémination hémotogène et secondairement à un passage pulmonaire [2]. Leur localisation anatomique dépend du débit sanguin de chaque région cérébrale expliquant une localisation préférentielle supra-tentorielle dans 80 % des cas, et un développement à la jonction substance grise - substance blanche en raison de la diminution du calibre des vaisseaux sanguins dans cette zone [3]. La micro-vascularisation du parenchyme cérébral joue un rôle essentiel dans la physiopathologie de ces métastases. Ayant comme particularité d'être constituée d'un endothélium continu, non fenestré, elle est à l'origine d'une barrière hématoencéphalique (BHE) limitant l'accès de macromolécules au sein du parenchyme cérébral. Le cerveau est ainsi isolé d'une grande