

Thérapeutiques anti-angiogéniques : de type monocible ou multicible

Stanislas Ropert

Centre de recherches INSERM 689, IVS, hôpital Lariboisière, Paris

La juste combinaison des différentes modalités thérapeutiques disponibles pour le traitement des cancers est au cœur de la pratique clinique des oncologues médicaux depuis plusieurs décennies. Les polychimiothérapies séquentielles ou concomitantes, adjuvantes ou néoadjuvantes, associées ou non à une radiothérapie font encore l'objet d'essais cliniques de grande envergure tant les combinaisons sont multiples et s'enrichissent régulièrement au gré des découvertes thérapeutiques et du démembrement de plus en plus précis des différents types de cancer.

L'approche ciblée du traitement des tumeurs a été initiée par l'hormonothérapie dans les cancers du sein et de la prostate, confirmée par l'acide rétinolique dans les leucémies aiguës promyélocyaires et sublimée par l'imatinib mésylate dans les leucémies myéloïdes chroniques.

Une thérapeutique est dite ciblée lorsque la cible pharmacologique est située spécifiquement sur la cellule cancéreuse ou dans son environnement propre. On peut ainsi distinguer à titre d'exemple différents types d'agents thérapeutiques :

- de type monocible et monotypique : une seule cible moléculaire et un seul type cellulaire tels que bevacizumab et VEGF-A, erlotinib et HER1, trastuzumab et HER2 ;
- de type multicible et homotypique : lapatinib et HER1 et HER2 ;
- de type multicible et hétérotypique : imatinib pouvant cibler les cellules tumorales ckit mutées et les cellules péricyaires par le récepteur du PDGF (PDGFR α) ou sunitinib pouvant cibler également les cellules tumorales ckit mutées, les cellules endothéliales *via* les récepteurs du VEGF (VEGFR) et les cellules péricyaires *via* PDGFR α .

Cette classification arbitraire est nécessairement fautive. Le ciblage homotypique est finalement une occurrence assez rare. Que ce soit par voie directe ou indirecte, le ciblage d'un seul récepteur a souvent un effet sur plusieurs populations cellulaires. Ainsi Izumi *et al.* [1] montrent sur un modèle de

xénogreffe de cancer du sein que le trastuzumab a un effet anti-angiogénique indirect. Il normalise la vasculature tumorale et s'accompagne d'une augmentation locale des facteurs anti-angiogéniques (thrombospondine 1) et d'une diminution des facteurs proangiogéniques (VEGF et TGF α). Les thérapeutiques ciblées introduisent un niveau de complexité supplémentaire dans la combinatoire possible des approches anti-cancéreuses disponibles. C'est dans ce contexte que la validation de l'angiogénèse comme cible thérapeutique doit s'inscrire.

Le ciblage spécifique de l'angiogénèse peut concerner trois compartiments différents :

- les cellules endothéliales et leurs progéniteurs ;
- les cellules péricyaires et leurs progéniteurs ;
- le stroma.

Un exemple : les cancers du rein

Trois agents développés comme anti-angiogéniques sont actuellement disponibles dans le traitement du cancer du rein. Le premier est monocible et inactive le VEGF-A (bevacizumab) et les deux plus récents (sorafenib et sunitinib) sont de type multicible et hétérotypique. Ils inhibent des voies de transduction possiblement présentes sur les cellules tumorales, péricyaires et endothéliales.

Ces trois médicaments ont deux points communs. Ils ciblent plus ou moins spécifiquement l'angiogénèse et ils ont fait tous les trois la preuve de leur efficacité dans le cancer du rein métastatique [2]. Le cancer du rein à cellules claires représente 75 % des cancers du rein, 2-3 % de l'incidence des cancers et la sixième cause de décès par cancer dans les pays développés. Dans les formes métastatiques, la survie médiane est de moins d'un an et la survie à 5 ans est inférieure à 10 %. Dans les formes localisées, après néphrectomie, 30 % des patients vont récidiver. Aucune chimiothérapie classique ne produit des taux de réponse supé-

rieurs à 10 % et les bénéfiques en survie sont inexistantes. L'immunothérapie (interleukine 2 et interféron α) peine à garder une place thérapeutique.

La protéine VHL joue un rôle central dans la carcinogenèse du cancer du rein et est déficiente dans plus de 90 % des cas (par mutation inactivatrice bi-allélique ou méthylation du promoteur). L'absence de cette protéine intracytoplasmique favorise la translocation nucléaire de l'hétérodimère HIF. Ce facteur de transcription augmente la production de VEGF, de PDGF α , de TGF α et d'EPO.

Il s'agit donc du modèle idéal de pathologie cancéreuse hautement vascularisée particulièrement chimiorésistante et présentant une addiction angiogénique étiopathogénique pour lequel il existe des éléments cliniques de réflexion quant à l'intérêt du multiciblage hétérotypique.

Bevacizumab : un exemple de monociblage monotypique ?

Dans un essai clinique de phase II randomisé publié par Yang *et al.* [3], 116 patients présentant un cancer du rein métastatique résistant à l'interleukine 2 ont reçu soit un placebo, soit du bevacizumab à 3 mg/kg ou à 10 mg/kg toutes les 2 semaines. Cet essai a été clos de manière prématurée sur la base d'une différence significative en survie médiane sans récidence entre les bras placebo (2,5 mois) et bevacizumab haute dose (4,6 mois, $p < 0,001$). Le taux de réponse est faible de l'ordre de 10 % pour le bras haute dose. Le pourcentage de patients non progressifs après 4 mois de traitement est de 30 % pour le bras bevacizumab haute dose et de 5 % pour le bras placebo. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice en survie globale mais le *cross-over* entre les différents bras a pu masquer cet effet.

D'autre part, les cancers du rein surexpriment dans 75 à 90 % des cas le récepteur pour l'EGF et des taux sériques élevés de TGF α (un des ligands de EGFR) sont retrouvés dans les cancers du rein métastatiques. Ainsi un double ciblage VEGF-A et EGFR hétérotypique (c'est-à-dire cellules endothéliales et tumorales) par l'association bevacizumab-erlotinib dans les cancers du rein métastatiques va produire des résultats cliniques particulièrement prometteurs [4]. Sur 59 patients traités, le taux de réponse globale est de 25 % et 61 % des patients sont stabilisés après 8 semaines. Le taux de sur-

| Agent | Nbre de patients | Réponse globale (%) ^a | Temps jusqu'à progression (mois) |
|--|------------------|----------------------------------|---|
| AG-013735 (phase II), ASCO 2005 | 52 | 40 | NA ^b |
| Sunitinib (phase II), ASCO 2005 | 63 | 40 | 8,7 |
| Sorafenib (phase III), ASCO 2005 | 335 | 2 | 6,0 |
| Bevacizumab bras haute dose (10 mg/kg/2 semaines) (phase II randomisée) NEJM 2003 | 39 | 10 | 4,8 ($p < 0,001$ versus placebo) |
| Bevacizumab (10 mg/kg / 2 semaines) + erlotinib (phase II), JCO 2005 | 59 | 25 | 11 |
| Erlotinib (phase II), ASCO 2003 | 19 | 5 | - |

^a Somme des réponses partielles et complètes selon les critères RECIST ;
^b NA : non atteint.

Suite aux données de l'ASCO 2006, une mise à jour vous sera proposée dans le prochain numéro.

vie à 18 mois est de 60 %. A noter que les monothérapies anti-EGFR que ce soit le cetuximab, le gefitinib ou l'erlotinib, ne produisent pas de taux de réponse supérieur à 5 % et que les taux de stabilisation sont de l'ordre de 30 à 40 % sur de petites séries.

Une synergie - plus qu'une additivité - semble donc exister entre les approches multicibles hétérotypiques anti-angiogéniques et anti-EGFR. Cette association bevacizumab-erlotinib produit également dans les cancers du poumon non à petites cellules métastatiques des résultats cliniques (Herbst 2004) suggérant une possible synergie.

In vitro, sur des modèles variés de lignées cellulaires de cancer, l'inhibition de la voie EGFR s'accompagne d'une diminution de la production de facteurs angiogéniques comme le VEGF [5]. Toujours *in vitro*, les cellules endothéliales associées aux tumeurs mon-trent une expression de HER1 [6] et l'inhibition spécifique de cette voie par un inhibiteur de tyrosine kinase a un effet anti-prolifératif sur ces cellules angiogéniques.

Une thérapeutique monocible anti-EGFR a ainsi un effet anti-tumoral direct et un effet anti-angiogénique direct et indirect (*via* l'inhibition de la sécrétion du VEGF). Il pourrait donc s'agir au moins *in vitro* d'agents inhibiteurs monocibles hétérotypiques.

La monothérapie anti-VEGF-A est active dans le cancer du rein mais l'association à l'inhibition d'autres voies de transduction paraît, sans excès de toxicité, pouvoir être plus bénéfique. Ce qui paraît vrai pour l'association à l'erlotinib paraît encore plus évident avec le sunitinib ou le sorafenib (*tableau 1*).

SU11248, sunitinib

Le sunitinib maléate a reçu l'agrément de la *Food and drug administration* (FDA) en janvier 2006 dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales et des cancers rénaux métastatiques. Cet inhibiteur multi-tyrosine kinase de bas poids moléculaire cible avec des affinités variables VEGFR1 et 2, PDGFR α et β , cKIT et FLT3. La dose de 50 mg par jour pendant 4 semaines suivie de 2 semaines d'arrêt est le schéma retenu. Dans un essai clinique de phase II [7] incluant 63 patients avec un cancer du rein métastatique réfractaire aux cytokines, 40 % des sujets ont eu une réponse partielle, 27 % une stabilisation de plus de 3 mois. Le temps médian jusqu'à progression était de 9 mois. Ces résultats ont été confirmés par une seconde étude de phase II ayant inclus uniquement les cancers du rein à cellules claires. Un essai clinique de phase III randomisé sunitinib *versus* IFN α est en cours.

Sorafenib, BAY 43, 9006

Le sorafenib est une petite molécule en administration orale développée initialement en tant qu'inhibiteur d'une sérine-thréonine kinase, Raf-1. Elle a également une activité anti-tyrosine kinase étendue et cible VEGFR2 et 3, cKIT, PDGFR α et FLT3. L'originalité de cette molécule réside donc dans son multiciblage « horizontal » (c'est-à-dire plusieurs récepteurs de facteurs de croissance pouvant appartenir à des types cellulaires différents) et « vertical » (c'est-à-dire plusieurs niveaux de transduction du signal, du récepteur à la cascade Ras-Raf-MAPK).

Les résultats préliminaires d'une étude randomisée de phase III *versus* placebo, ayant inclus près de 900 cancers du rein avancés de type carcinome à cellules claires, ont été présentés à l'ASCO 2005 [8]. Le taux de réponse global est faible à 2 % mais le taux de réponse stable est de 78 %. La survie médiane sans progression est de 24 semaines *versus* 12 semaines dans le bras placebo ($p < 0,0000001$!). Le bénéfice clinique pour cette majorité de patient en stabilisation est confirmé par un essai clinique de phase II [9] randomisant à 12 semaines de traitement dans ce type de situation l'arrêt *versus* la poursuite du sorafenib. Après 6 nouvelles semaines de traitement, on observe 21 % de progression dans le bras poursuite du traitement *versus* 45 % de progression dans le bras placebo. A noter que dans cette seconde étude sur de petits effectifs, il n'a pas été noté de différence entre les types histologiques cellules claires et papillaires.

Ciblage conjoint des péricytes et des cellules endothéliales

Hanahan *et al.* fournissent en 2003, le rationnel *in vivo* chez le petit animal du bénéfice d'un cociblage péricytaire et endothélial [10]. Dans leur modèle de souris transgénique RIP1tag2 de cancer pancréatique des îlots de Langerhans, il existe une carcinogenèse multi-étapes parfaitement définie chronologiquement et proche de celle que l'on peut observer dans la carcinogenèse colique (hyperplasie, dysplasie et

tumeur maligne). Le *switch* angiogénique survenant au stade de dysplasie est sous la dépendance prédominante du VEGF-A, sa diffusion locale étant assurée par la MMP-9 et sa cible est le VEGFR2. A ce stade précoce, l'administration de SU5416, inhibiteur de tyrosine kinase ciblant le VEGFR2, est efficace en termes de réduction du volume tumoral mais ne l'est plus à des stades plus tardifs. L'adjonction de SU6668 ou d'imatinib restaure une efficacité à ces stades évolutifs plus tardifs. Le point commun de ces deux derniers agents est de cibler le PDGFR α , récepteur spécifique dans ce modèle de l'activité péricytaire. Le PDGF α est sécrété par les plaquettes et par les cellules endothéliales. Il est essentiel au développement vasculaire normal par le biais du recouvrement péricytaire et contribue ainsi à la stabilisation du vaisseau sanguin.

Il existe ainsi un rationnel de synergie entre un agent anti-endothélial et un agent anti-péricytaire. L'imatinib pourrait ainsi potentialiser *in vivo* l'effet du bevacizumab indépendamment de l'expression par la tumeur de ckit ou de PDGFR. Il n'y a pas à ce jour de données cliniques chez l'homme permettant d'étayer cette hypothèse.

Quand les cibles se mélangent...

Le PDGFR n'est pas spécifique de la sphère vasculaire et son expression sur les cellules de tumeurs stromales gastro-intestinales pourrait rendre compte en partie de l'efficacité du sunitinib maléate dans les GIST résis-

tant à l'imatinib mésylate [11]. Le sorafenib a également *in vitro* des effets antiangiogéniques et anti-tumoraux direct [12].

Les expériences d'Hanahan précédemment citées et d'autres suggèrent que plus la maladie cancéreuse évolue dans l'organisme, plus le nombre d'acteurs cellulaires et moléculaires impliqués dans la vascularisation tumorale augmentent [13]. Obtenir des résultats spectaculaires avec un agent anti-angiogénique monoclonal en monothérapie paraît donc peu probable aux stades très évolués auxquels sont testés en première intention les nouveaux médicaments.

Néanmoins, la pureté des modèles *in vivo* ne rend pas nécessairement compte de la complexité et de la diversité des situations pathologiques humaines. La présence de récepteurs identiques sur les différentes populations cellulaires impliquées dans la progression tumorale fait que le monociblage thérapeutique d'un récepteur ou de son ligand est probablement associé en cas de bénéfice clinique à la somme des effets sur les différentes populations cellulaires présentes. A titre d'exemple, l'expression du VEGFR1 n'est pas restreinte aux cellules endothéliales et son implication *in vitro* dans la transition épithélio-mésenchymateuse sur des cellules de carcinome pancréatique a été récemment démontrée [14]. *In vivo*, chez la souris, le VEGFR1 est également exprimé par des progéniteurs médullaires probablement monocytaires et à destinée péricytaire [15]. De façon surprenante, ces progéniteurs sont

retrouvés sur les sites métastatiques avant même l'implantation des cellules tumorales. La neutralisation du VEGFR1 empêche la constitution de cette niche permissive pré-métastatique.

Le ciblage de l'axe VEGF-VEGFR1 et 2, en inhibant les étapes les plus précoces du processus métastatique, c'est-à-dire la transition épithélio-mésenchymateuse, le *homing* tumoral et le *switch* angiogénique, constitue ainsi peut-être une stratégie à favoriser dans les traitements adjuvants. Des essais sont actuellement en cours dans le traitement adjuvant du cancer du sein et du côlon testant l'adjonction de bevacizumab à la polychimiothérapie de référence.

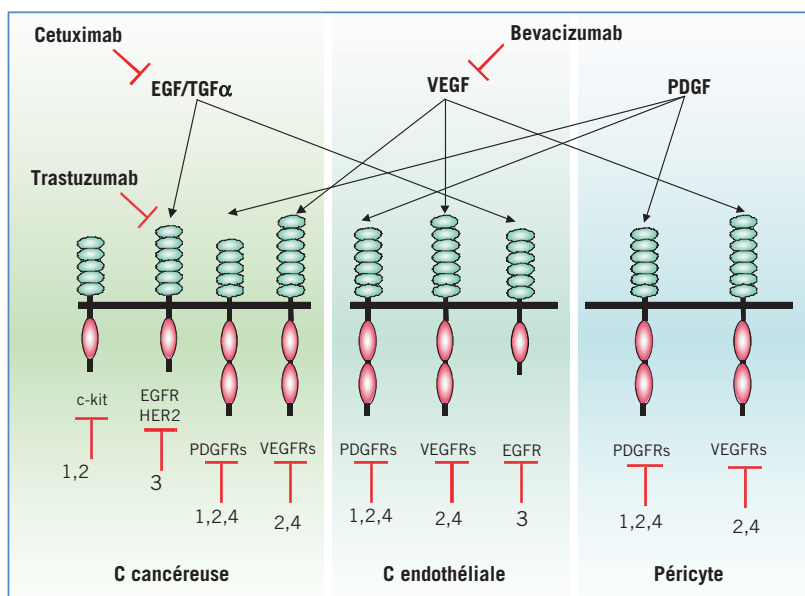


Figure 1. 1 : Imatinib ; 2 : Sunitinib ; 3 : Gefitinib/Erlotinib ; 4 : Sorafenib.

Le monociblage thérapeutique, s'il est facile à définir en théorie, est en pratique une gageure dont il est difficile finalement de faire un concept réaliste de traitement. Dans des pathologies pourtant simples et parfaitement définies, ce monociblage de l'anomalie moléculaire initiatrice n'a à ce jour jamais suffi à la guérison d'un patient. Ainsi, le taux de curabilité actuel de plus de 80 % des leucémies aiguës promyélocyaires est le fait d'une association de produits de chi-

miothérapie classique (aracytine et anthracycline) et de thérapeutiques parfaitement ciblées (acide rétinoïque et arsenic). Les thérapeutiques anti-angiogéniques quelles qu'elles soient et quel que soit le type de cancer considéré, n'ont jamais permis d'obtenir la guérison d'un patient en phase métastatique. La révolution en gestation consiste dans l'association optimale de toutes les armes disponibles, à la juste dose et à la gestion attentive des toxicités qui en découlent. ▲

Références

1. Izumi Y, *et al. Nature* 2002 ; 416 : 279-80.
2. Patel PH, *et al. Br J Cancer* 2006 ; 94 : 614-9.
3. Yang JC, *et al. N Engl J Med* 2003 ; 349 : 427-34.
4. Hainsworth JD, *et al. J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 7889-96.
5. Ciardiello F, *et al. Clin Cancer Res* 2001 ; 7 : 1459-65.
6. Sini P, *et al. Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 4521-32.
7. Motzer RJ, *et al. J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 16-24.
8. Escudier B, *et al. ASCO* 2005 (abstract 4510).
9. Ratain MJ, *et al. J Clin Oncol* 2006.
10. Bergers G, *et al. J Clin Invest* 2003 ; 111 : 1287-95.
11. Demetri GD, *et al. ASCO* 2005 (abstract 4000).
12. Wilhelm SM, *et al. Cancer Res* 2004 ; 64 : 7099-109.
13. Casanovas O, *et al. Cancer Cell* 2005 ; 8 : 299-309.
14. Yang AD, *et al. Cancer Res* 2006 ; 66 : 46-51.
15. Kaplan RN, *et al. Nature* 2005 ; 438 : 820-7.