

Thérapeutique

La durée du traitement anti-angiogénique

Gaël Deplanque

Service d'oncologie, Groupe hospitalier Paris Saint Joseph, 185, rue Raymond Losserand, 75674 Paris Cedex 14

Les thérapies anti-angiogéniques font maintenant partie intégrante de l'arsenal thérapeutique en cancérologie. Le bevacizumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), a été le premier agent anti-angiogénique commercialement disponible en France dès fin 2005. À peine une année plus tard, deux autres molécules qui sont le sorafenib et le sunitinib ont été mises à disposition. Il s'agit cette fois-ci d'inhibiteurs de certains récepteurs à tyrosine kinase (TKI pour *tyrosine kinase inhibitors*) impliqués dans l'angiogenèse tumorale, principalement mais non exclusivement le VEGFR-2 et le PDGFR β (*vascular endothelial growth factor receptor-2* et *platelet-derived growth factor receptor- β*) mais aussi dans la prolifération tumorale. Le *tableau 1* reprend les anti-angiogéniques actuellement disponibles et leurs indications reconnues ou imminentes.

De nombreuses autres molécules sont en cours de développement et les molécules d'ores et déjà disponibles voient leurs indications s'élargir rapidement. On attend ainsi prochainement l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) du bevacizumab dans les traitements des cancers bronchiques et du sein en première ligne métastatique en association à la chimiothérapie, celle du sorafenib dans les carcinomes hépatocellulaires avancés (reconnaissance du statut de médicament orphelin par les autorités de santé européennes et nord-américaines) et celle du sunitinib en première ligne dans le cancer du rein avancé ou métastatique.

Les cliniciens sont de plus en plus familiers avec le maniement de ces nouveaux agents. Les complications sont de mieux en mieux connues et leur prise en charge ou prévention bien codifiée (*voir VEGF Actu n° 4*). Toutefois, après près de 18 mois d'utilisation en pratique quotidienne, de nouvelles questions souvent très prag-

matiques émergent et le clinicien est de plus en plus communément confronté à la poursuite parfois prolongée de tels traitements. Quelle est la durée optimale, s'il en existe une, d'un traitement anti-angiogénique ? Un traitement prolongé comporte-t-il des risques ? Peut-on arrêter, et si oui quand, un traitement anti-angiogénique sans compromettre le bénéfice clinique ? Faut-il au contraire poursuivre le traitement anti-angiogénique même en cas de progression ? Ces questions légitimes que se posent le clinicien, et parfois le patient, sont loin d'être résolues au jour d'aujourd'hui. Nous tenterons dans cette revue de faire le point sur l'état des connaissances dans ce domaine en distinguant ce qui est acquis de ce qui reste hypothétique et en se cantonnant uniquement au domaine de l'oncologie. Pour mieux comprendre quelle doit être la durée optimale d'une thérapie anti-angiogénique, il convient tout d'abord d'en connaître les mécanismes d'action généraux en clinique, mais aussi de rappeler les enjeux du traitement lui-même, palliatif, curatif voire préventif [1].

Quels sont les mécanismes d'action généraux des anti-angiogéniques ?

Les anti-angiogéniques ont été initialement développés dans l'idée de contre-carrer le processus de néo-angiogenèse tumorale en ciblant essentiellement les cellules endothéliales. De plus, les mécanismes de néo-angiogenèse tumorale sont largement communs avec les mécanismes de dissémination lymphatique/hématogène à distance expliquant qu'un anti-angiogénique est aussi potentiellement un anti-métastatique. Du fait du caractère génétiquement stable de ces cellules, contrairement aux cellules tumorales, il a été émis l'hypothèse qu'il n'y aurait pas de développement de résistance acquise aux anti-angiogéniques [2]. On sait mal-

heureusement depuis le développement clinique de ces médicaments ces dernières années, que cela n'est pas le cas. Le *tableau 2* résume les modes d'action connus ou présumés des agents actuellement disponibles. **L'effet anti-angiogénique proprement dit**, qui consiste en une inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, ne permet pas d'expliquer tous les effets observés en clinique humaine. Ainsi une observation troublante est l'inefficacité du bevacizumab en monothérapie pour des tumeurs plus ou moins chimiosensibles comme les cancers du sein, du côlon et du poumon. Pourtant, en association à la chimiothérapie le bevacizumab a démontré son efficacité en termes de taux de réponse, survie sans progression ou même survie globale. À première vue, on aurait pu penser qu'associer un anti-VEGF à une chimiothérapie pourrait entraîner une moins bonne vascularisation tumorale et donc un accès restreint des cytotoxiques à la tumeur. En fait, non seulement il n'en est rien, mais c'est même l'inverse qui se produit ! Les travaux de Jain ont ainsi conduit à formuler **l'hypothèse du concept de normalisation vasculaire**, qui semble être vérifiée au moins *in vitro* [3]. Ce concept part de l'observation que la néo-vascularisation tumorale a un aspect largement inhabituel, faite de vaisseaux tortueux et inefficaces, à l'origine d'une hypoxie tumorale et d'une augmentation de la pression interstitielle, ce qui conduit à une mauvaise pénétration des médicaments anti-cancéreux. Un traitement anti-VEGF entraîne avant tout un phénomène de normalisation de cette vascularisation, ce qui permet entre autre une diminution de la pression interstitielle, une pénétration accrue des médicaments anticancéreux et donc une meilleure efficacité. Selon cette hypothèse de normalisation vasculaire, l'efficacité d'un traitement au moins anti-VEGF ne se verrait qu'en association à la chimiothérapie pour des tumeurs qui y restent sensibles. Cela semble être le cas, puisque l'association bevacizumab/chimiothérapie s'avère inefficace pour des cancers lourdement prétraités devenus chimiorésistants. Toutefois, il est très curieux que cet effet de normalisation vasculaire n'ait pu être observé pour un autre anti-angiogénique multicible, le vatalanib, dont 2 essais de phase III en associa-

Tableau 1. Principaux anti-angiogéniques actuellement disponibles.

Molécule	Famille	Cible(s)	Indication (AMM)	Indication imminente
Bevacizumab	Ac monoclonal	VEGF	Cancer colique 1 ^{re} ligne en association au 5-FU/ acide folinique +/- irinotecan	- Cancer bronchique 1 ^{re} ligne en association à la chimiothérapie - Cancer du sein 1 ^{re} ligne en association à la chimiothérapie
Sorafenib	TKI et sérine/thréonine kinase inhibiteur	VEGFR-1 et -2, Raf kinases, c-kit, Flt-3, PDGFRβ	Cancer du rein après échec IFNα ou IL-2 ou si immunothérapie non adaptée au patient	Carcinome hépatocellulaire avancé (statut de médicament orphelin)
Sunitinib	TKI	VEGFR-1 et -2, c-kit, Flt3, PDGFRα et -β	- Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) après échec de l'imatinib - Cancer du rein en échec d'une immunothérapie par IFNα ou IL-2 - Cancer du rein avancé ou métastatique en 1 ^{re} ligne	

tion avec la chimiothérapie sont négatifs dans le cancer colorectal. Cet effet est donc restreint actuellement au seul bevacizumab. Son implication est importante, car cela voudrait dire que le bevacizumab pourrait augmenter l'efficacité des traitements chimiothérapeutiques classiques pour toutes les tumeurs réputées chimiosensibles...

On distingue aussi un **effet antivasculaire ou vasculotoxique ou vasculoclastique** (*vascular disrupting agents VDA* ou *vascular targeting agents VTA*), défini par la destruction des néovaisseaux tumoraux proprement dits [4]. Ces nouveaux agents vasculoclastiques sont en cours de développement plus récents. Ils ont une action sur les vaisseaux préexistants qu'ils peuvent cibler directement ou indirectement par l'intermédiaire de radioligands ou toxines diverses. Ils entraînent une interruption de la vascularisation tumorale et donc une nécrose rapide en quelques heures par ischémie. Toutefois, ces agents sont relativement inefficaces en monothérapie dans les modèles précliniques, car actifs essentiellement sur les parties peu perfusées d'une tumeur et laissant une véritable couronne périphérique de tumeur viable d'où une recroissance rapide. Leur association aux agents anticancéreux classiques ou aux anti-angiogéniques pourrait s'avérer cependant prometteuse selon des données expérimentales et des essais cliniques préliminaires (voir *VEGF Actu* n° 4).

Enfin, l'existence d'un **effet antiprolifératif** peut être importante pour inhiber la vascularisation tumorale. Ce dernier effet peut s'exercer sur les cellules tumorales/endothéliales/stromales comme le font

par exemple un certain nombre d'agents classiques de chimiothérapie (5-FU, cyclophosphamide, paclitaxel, vinblastine, etoposide, etc.) en particulier, lorsqu'ils seraient administrés selon un schéma à faible dose continue dit métronomique, ce qui les a parfois fait désigner comme « chimiothérapie anti-angiogénique » par certains auteurs. Cet effet anti-prolifératif pourrait également être observé par un effet direct des anti-angiogéniques, car certaines cellules tumorales expriment le VEGFR et dépendent du VEGF comme signal de survie ou prolifération.

D'autres mécanismes d'action variés ont pu être évoqués, comme par exemple l'observation d'une augmentation de la prolifération tumorale observée avec le bevacizumab pour des cancers du rectum, augmentant ainsi la sensibilité de la tumeur à l'action des cytotoxiques associés ; ou encore la diminution de la concentration sanguine des cellules endothéliales circulantes et de leurs progéniteurs viables [5]. Il est probable qu'au fur et à mesure du développement de ces nouvelles classes d'agents d'autres hypothèses de mécanisme d'action émergeront.

Quel est le but du traitement anti-angiogénique ?

On peut distinguer les différentes situations tumorales que sont la maladie métastatique, micrométastatique ou encore inexistante, mais à haut risque de développement. En thérapeutique, ces trois situations correspondent peu ou prou respectivement à un traitement palliatif, adjuvant et préventif. En situation méta-

statique, à quelques rares exceptions près, le traitement est à visée palliative. Son but est à la fois de contrôler le cancer, améliorer la qualité de vie et prolonger la survie. Dans l'immense majorité des essais thérapeutiques d'agents anti-angiogéniques, le traitement palliatif est poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité intolérable, c'est donc l'index thérapeutique et le ratio bénéfice/risque qui va dicter la durée du traitement. En situation adjuvante, le traitement vise à éradiquer une maladie micrométastatique et est donc donné à visée curative. Ces traitements peuvent parfois être très longs, comme par exemple l'hormonothérapie des cancers du sein allant de 5 à 10 ans. L'écueil principal de ces traitements est l'exposition d'une proportion non négligeable de patients (parfois jusqu'à 80 % ou plus d'entre eux) aux toxicités potentielles d'un médicament, alors même qu'ils n'en ont pas besoin, car déjà guéris ou, si l'on veut être cynique, rechutant quand même... Dans une telle situation, un traitement anti-angiogénique n'est acceptable là aussi qu'avec un rapport bénéfice/risque très favorable pour la population étudiée. À l'heure actuelle, les essais adjuvants en cours proposent une durée de traitement anti-angiogénique de 1 à 2 années. Cela est totalement empirique et ne repose sur aucune donnée réelle. En particulier, ces durées de traitement ne prennent absolument pas en compte le mécanisme d'action supposé de l'anti-angiogénique considéré, ni même la sensibilité ou l'histoire naturelle du cancer étudié. En tout état de cause, une meilleure définition de la population cible est indispensable et de très nomb-

reux travaux, en particulier sur le plan de la génomique/protéomique, sont en cours. Enfin, est à considérer l'hypothèse d'un traitement préventif, s'adressant par définition à une population d'individus non atteints de cancers, mais à haut risque d'en développer un. Une telle approche ne peut se concevoir que sur du long terme et nécessite, du fait du traitement d'une population saine, la connaissance préalable des effets secondaires et de la tolérance à long terme des anti-angiogéniques [1]. Des observations précliniques pourraient supporter cette approche, puisqu'un amas de cellules tumorales aussi faible que 30 à 50 cellules pourrait déjà initier des phénomènes de néo-angiogenèse, soit bien avant la supposée taille critique de 0,2 à 2 mm du *switch* angiogénique [6].

Quelle est la durée optimale d'un traitement anti-angiogénique ?

Bien évidemment la réponse à cette question reste encore inconnue à ce jour. Quelques réflexions et observations cliniques peuvent néanmoins permettre d'esquisser quelques grandes lignes directrices et de spéculer sur certaines durées... Cette durée de traitement ne peut se concevoir qu'au regard de plusieurs éléments dont les bases ont été discutées plus haut et qui sont résumés ci-dessous.

Éléments pouvant dicter la durée d'un traitement anti-angiogénique

- Mécanisme d'action supposé de l'agent considéré
- Enjeu du traitement anti-angiogénique
- Sensibilité de la tumeur traitée à l'agent en monothérapie et/ou association

Prenons un premier exemple : si le mécanisme d'action supposé ou prépondérant est un phénomène de normalisation vasculaire, que le but du traitement anti-angiogénique est palliatif et que la tumeur n'est pas sensible à l'agent considéré en monothérapie, on peut spéculer qu'un traitement d'entretien en monothérapie sera probablement inefficace et ne permettra pas ou peu de retarder la progression tumorale. Si, par contre, l'agent anti-angiogénique en question continue d'être

administré en association avec une chimiothérapie efficace, alors on pourrait potentiellement observer un bénéfice à la poursuite du traitement anti-angiogénique. Un tel exemple pourrait se vérifier dans le cancer du côlon métastatique : dans une étude de phase II rapportée récemment au dernier congrès de l'ASCO GI, la poursuite du bevacizumab en monothérapie d'entretien, après obtention d'une réponse ou stabilisation par l'association Foliri/bevacizumab semble être inefficace en terme de survie sans progression avec une médiane à 3 mois [7]. Un cas clinique plus ancien rapporté par l'équipe du MD Anderson faisait état d'un patient restant sous traitement prolongé par bevacizumab en association avec du 5-FU/acide folinique pendant près de 3 ans avec une stabilisation prolongée de la maladie et une progression tumorale rapide après arrêt du traitement qui était alors repris avec succès [8].

Dans un 2^e exemple : si le mécanisme d'action supposé est anti-angiogénique proprement dit, avec un but de traitement palliatif, et que la tumeur est sensible à l'agent considéré, alors le traitement peut être poursuivi jusqu'à progression tumorale en monothérapie en l'absence de toxicité limitante. Un tel exemple existe pour le cancer du rein où le bevacizumab est actif modérément, essentiellement en allongeant le temps jusqu'à progression [9], et où les TKI sont actifs en monothérapie (sunitinib et sorafenib) et peuvent être poursuivis sur de longues périodes jusqu'à progression tumorale [5].

On peut ainsi décliner de multiples manières mécanisme d'action/but du traitement/sensibilité tumorale. En situation adjuvante, si le mécanisme d'action prépondérant est une normalisation vasculaire pour une tumeur non sensible en monothérapie, la durée de l'anti-angiogénique ne se concevrait que tant que dure la chimiothérapie ; si le mécanisme d'action est anti-angiogénique avec une tumeur sensible, un traitement adjuvant prolongé couvrant la période de rechute maximale semble logique, c'est-à-dire souvent au minimum 2 ans. On remarquera qu'un traitement jugé inefficace en situation métastatique en monothérapie (par exemple, bevacizumab et cancers du côlon, poumon, sein) pourrait s'avérer potentiellement efficace en situation

adjuvante, par le biais d'un mécanisme d'action prépondérant qui sera non plus un phénomène de normalisation vasculaire et de facilitation de la chimiothérapie, mais un effet anti-angiogénique proprement dit et donc également anti-métastatique. Seuls des essais bien conduits pourront néanmoins répondre à ces questions.

Un traitement anti-angiogénique prolongé comporte-t-il des risques ?

Le recul reste, là aussi, insuffisant pour pouvoir répondre de manière définitive à cette question. Bien évidemment, la tolérance générale à un traitement et son efficacité dicteront son utilisation dans le long terme. Il existe un effet de classe des agents anti-angiogéniques avec des effets cardiovasculaires communs, tout particulièrement l'HTA, mais aussi le risque hémorragique ou thrombotique. Les TKI ciblant d'autres cibles que l'angiogenèse comportent aussi des effets secondaires généraux et cutanés. Si l'on prend, par exemple, les données rapportées par deux larges cohortes de patients traités par chimiothérapie plus bevacizumab dans le cancer du côlon métastatique (études BRiTE et first BEAT regroupant près de 4 000 patients), on retrouve un arrêt définitif du bevacizumab dans seulement 1,5 % des cas pour toxicités. Dans ces deux études, on observe même moins d'effets secondaires graves de type thrombo-emboliques que dans les études princeps, ceci témoignant probablement d'une meilleure sélection des patients par les cliniciens dont l'expérience de l'utilisation du produit s'accroît. Les données sur des traitements anti-angiogéniques prolongés restent peu nombreuses. Là aussi, c'est avec le bevacizumab qu'il existe le plus grand recul. Yang rapporte le cas de patients atteints de cancer du rein métastatique traité pendant plus de 5 ans, sans effets secondaires limitants. À noter toutefois que la protéinurie devient quasi constante, parfois importante, mais sans retentissement sur la fonction rénale [10]. Les données préliminaires d'une étude d'extension du bevacizumab (étude AVF0778g) pour des patients ayant achevé plus d'un an de traitement dans divers types tumoraux ont déjà été présentées sous forme d'abstract, mais res-

Tableau 2. Mécanismes d'action des agents ciblant la vascularisation tumorale.

1 - Anti-angiogénique proprement dit : inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux

2 - Normatif : normalisation de la vascularisation tumorale, rétablissement d'une vascularisation plus physiologique, permettant ainsi un meilleur accès des autres médicaments à la tumeur

3 - Anti-prolifératif : régression des cellules tumorales et/ou des cellules endothéliales et du stroma

4 - Anti-vasculaire : régression des vaisseaux tumoraux existants (agents vasculoclastiques ou vasculotoxiques)

tent non publiées [11]. Ces données préliminaires concernaient sur 302 patients traités dans d'autres essais, la poursuite du bevacizumab pour 35 d'entre eux au-delà d'un an. Sur les 28 patients évaluable, 27 ont eu une nouvelle réponse ou stabilisation sous bevacizumab avec une survie médiane non atteinte à 27 mois de suivi et 71 % des patients en vie à 2 ans. En termes de tolérance, il semblait y avoir moins d'HTA (qui apparaît surtout en début de traitement) et peut-être un peu plus d'événements thrombo-emboliques. Ainsi les effets secondaires à long terme du bevacizumab semblent peu importants et plaident en faveur de son utilisation prolongée. Pour le sunitinib et le sorafenib les données restent en attente, mais là aussi certains patients atteints de cancer du rein (et de GIST pour le sunitinib) ont pu poursuivre leur traitement sur des périodes supérieures à 2 ou 3 ans. On ne peut qu'encourager les industriels, investigateurs et cliniciens à rapporter et publier les observations de patients bénéficiant de traitements prolongés.

Peut-on arrêter un traitement anti-angiogénique sans compromettre le bénéfice clinique ?

Les observations rapportées par Yang et Langmuir, ainsi que l'expérience clinique sur le terrain, font état de patients pour lesquels un traitement anti-angiogénique est suspendu, puis repris avec succès. Ainsi pour des patients atteints de cancer du rein métastatique et répondeurs au bevacizumab, Yang rapporte le cas de 2 patients qui ont arrêté au bout de 2 ans (fin du protocole), ont présenté une nou-

velle progression tumorale et ont alors repris le bevacizumab à titre compassionnel avec à nouveau l'observation d'une réponse et la poursuite du traitement pour 3 et 3,5 ans [10]. Dans l'étude AVF0778g, sur les 35 patients inclus, 23 étaient en arrêt du bevacizumab depuis plus de 6 mois et 13 (soit 57 %) ont à nouveau présenté une réponse ou stabilisation avec la reprise du bevacizumab [11]. Sur le plan fondamental, des données récentes montrent que la recroissance vasculaire tumorale est très rapide, après arrêt des anti-angiogéniques, dès 8 jours, peut-être en raison de la persistance de manchons de membrane basale précédemment associés aux cellules endothéliales et formant de véritables « tunnels » à partir desquels la recolonisation vasculaire se fait (voir *VEGF Actu n° 4 page 8*). Par ailleurs, certains cliniciens ont observé sous traitement classique par sunitinib, qui s'administre de manière discontinue par cycles de 4 semaines sur 6, des repousses tumorales lors de la période de repos. Ceci a ainsi amené à réaliser deux essais de phase II dans les cancers du rein et les GIST avec un schéma continu de sunitinib. Des phases III sont en cours avec ce nouveau schéma continu qui semble mieux toléré. Actuellement, on ne peut donc préconiser l'arrêt d'un traitement anti-angiogénique efficace en situation palliative en l'absence d'effets secondaires réhibitoires. Néanmoins, en cas de demande de la part du patient ou de cas de force majeure, un arrêt peut se faire et un contrôle tumoral être à nouveau observé à la reprise du traitement.

Faut-il poursuivre un traitement anti-angiogénique même en cas de progression ?

Un certain nombre d'essais de phases II ou III ont compris dans leur design la possibilité de poursuivre le même traitement anti-angiogénique en cas de progression. Ainsi dans l'étude pivotale d'enregistrement du bevacizumab pour le traitement de 1^{er} ligne du cancer du côlon métastatique, il est laissé la possibilité de poursuivre le bevacizumab en 2^e ligne en cas de progression. La publication de ces résultats est attendue avec impatience. Selon le concept de normalisation vasculaire, on s'attendrait logiquement à ce

que le bevacizumab améliore l'efficacité d'une chimiothérapie de seconde ligne. Par contre, encore une fois, un traitement chimiothérapique inefficace ne permettra pas d'obtenir un bénéfice en association avec le bevacizumab. On peut également noter qu'en cas de progression sous un traitement anti-angiogénique, un traitement avec un autre agent peut s'avérer efficace. Ainsi les cancers du rein avancés progressant sous bevacizumab sont contrôlés dans 81 % des cas sous sunitinib donné en rattrapage.

Conclusions et perspectives

On le voit, beaucoup reste à faire dans la compréhension des mécanismes présidant à l'efficacité des agents ciblant la vascularisation tumorale, mais aussi dans l'analyse des données collectées au cours des multiples essais thérapeutiques en cours ou achevés. De cette compréhension et de cette analyse naîtront naturellement une meilleure utilisation et optimisation de la place de ces traitements dans l'arsenal thérapeutique du cancérologue.

On peut d'ores et déjà spéculer sur le fait que la durée optimale du traitement dépendra essentiellement du trépied mécanisme d'action/enjeu du traitement/sensibilité tumorale, ainsi que du profil de tolérance du produit administré. Quels que soient les éléments de ce trépied, il paraît indispensable de pouvoir renforcer son assise en proposant un ciblage thérapeutique à la fois en « parallèle » (actions sur la voie VEGF et d'autres voies déterminantes du processus tumoral) et en « série » (actions en différents points en amont et aval de la voie VEGF).

Références

1. Deplanque G, et al. *Eur J Cancer* 2000 ; 36 : 1713-24.
2. Boehm T, et al. *Nature* 1997 ; 390 : 404-7.
3. Jain RK. *Science* 2005 ; 307 : 58-62.
4. Cooney MM, et al. *Nat Clin Prac Oncol* 2006 ; 3 : 682-92.
5. Jain RK, et al. *Nat Clin Pract Oncol* 2006 ; 3 : 24-40.
6. Li CY, et al. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 143-7.
7. Smith D, et al. *ASCO GI* 2007 : abstract 389.
8. Beck JT, et al. Case studies in colorectal cancer 2004 ; 3 (n° 3). <http://www.cancerpublications.com/newsletter/colorectal/casestudies/v3n3/index.html>
9. Yang JC et al. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 427-34.
10. Yang JC. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 6367S-6370S.
11. Langmuir VK, et al. *ASCO* 2002 : abstract 32.