

Anti-angiogéniques dans les glioblastomes : un développement tardif mais prometteur

Olivier Chinot^{1,2}

1 Service de neuro-oncologie, CHU Timone Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille
2 UMR 911-CRO2 Faculté de médecine Timone, Université de la Méditerranée, Marseille
<olivier.chinot@ap-hm.fr>

Les glioblastomes

Les glioblastomes (GBM) sont les tumeurs malignes cérébrales primitives les plus fréquentes, mais représentent une pathologie relativement rare, affectant environ 2 000 à 3 000 nouveaux patients par an en France. Le pic d'incidence se situe entre 60 et 65 ans, avec une proportion significative de sujets de moins de 50 ans. Ces cancers sont aussi associés à une forte morbidité, en raison de leur impact sur les fonctions cognitives et les capacités fonctionnelles, affectant donc fortement l'autonomie des patients et leur situation familiale et sociale. Cet impact est bien sûr encore plus marqué en situation de récurrence. L'impact fonctionnel des glioblastomes influence fortement la qualité de vie dont l'analyse est essentielle pour l'évaluation des nouvelles stratégies thérapeutiques.

Les glioblastomes sont associés à une mortalité constante, avec une médiane de survie globale de l'ordre de 9 mois. Pour les patients âgés de moins de 70 ans en bon état général (indice de Karnofsky (IK) \geq 70), qui relèvent du traitement standard de première ligne par radio-chimiothérapie concomitante et adjuvante avec témozolomide, la médiane de survie est de 15 mois [1]. Chez les sujets âgés (> 70 ans), une radiothérapie exclusive constitue le traitement standard de première ligne pour les patients en bon état fonctionnel, alors qu'une chimiothérapie exclusive par témozolomide peut être proposée pour les patients présentant un IK < 70.

En situation de récurrence, nous ne disposons pas de données observationnelles solides. Dans un contexte de recherche clinique, le taux de survie sans progression à 6 mois (SSP6) constitue le critère consensuel d'analyse de l'efficacité des thérapeutiques. L'analyse portant sur des études regroupées rapporte un taux de SSP6 de l'ordre de 10 à 20 %, quelles que

soient les thérapeutiques utilisées. La médiane de survie associée est de l'ordre de 5 à 7 mois [2, 3]. Dans ce cadre, un nombre très restreint d'options thérapeutiques est disponible : une reprise chirurgicale, éventuellement associée à la mise en place d'implants de carmustine, ou une nouvelle irradiation peuvent être envisagées pour un nombre restreint de malades. L'administration systémique d'une nitrosourée constitue l'option la plus fréquemment proposée en dépit d'une efficacité limitée. L'activité du CCNU (lomustine) a été récemment réévaluée dans le cadre des études de phase III testant le bénéfice de l'enzastaurin et du cediranib : le taux de réponse associé au CCNU, bras contrôle de ces études, est de 4,3 % ; le taux de survie sans progression à 6 mois de 19 %, la SSP médiane de 1,6 mois, et la survie globale de 7,1 mois [4].

Rationnel et développement des anti-angiogéniques dans les glioblastomes

L'importance de la néo-angiogenèse tumorale et la forte expression intra-tumorale du VEGF qui caractérisent les glioblastomes justifient tout particulièrement les approches thérapeutiques de blocage de la voie du VEGF, récemment et un peu tardivement évaluées. De fait, dès 1993, les travaux précliniques princeps de Kim *et al.* [5] avaient démontré un rôle anti-tumoral majeur du blocage du VEGF dans un modèle de glioblastome humain transplanté chez la souris. De plus, en clinique, l'expression intratissulaire élevée de VEGF, localisée principalement dans les zones de prolifération capillaire et autour des zones de nécrose, a pu être corrélée au degré de malignité et à la survie des patients.

Différents agents exerçant une action anti-angiogénique ont été récemment évalués dans les GBM en récurrence. L'enzastaurin,

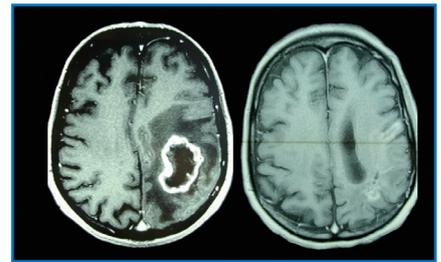


Figure 1. Réponse d'un glioblastome sous bevacizumab

inhibiteur de l'activité sérine/thréonine des protéine kinases C et de la voie PI3K/AKT, a été initialement testé en phase II non contrôlée : l'analyse préliminaire présentée en 2005 et rapportant un taux de réponse objective de 20 %, a motivé le développement d'une étude de phase III en le comparant à la lomustine. Cette phase III n'a cependant pas confirmé les résultats initiaux en rapportant un taux de réponse de 2,9 % (versus 4,3 % sous lomustine), avec un taux de SSP6 de 11,1 % (versus 19,0 % sous lomustine) [4].

Le cediranib, inhibiteur de l'activité tyrosine kinase pan-VEGF-R, a été testé dans le cadre d'une étude de phase II non contrôlée et a fait l'objet de multiples publications soulignant son effet anti-œdémateux et une normalisation de la vascularisation tumorale, et identifiant des marqueurs potentiels de réponse en imagerie multimodale ou par dosage sanguin de cibles des voies de l'angiogenèse [6]. Le cediranib a ensuite fait l'objet d'une étude contrôlée le comparant à la lomustine conduite, comme pour l'enzastaurin, selon un design approprié, chez des patients porteurs d'un GBM en récurrence, avec des résultats qui se révélèrent toutefois négatifs.

Le cilengitide, inhibiteur des intégrines $\alpha v \beta 3$ et $\alpha v \beta 5$ impliquées dans l'invasion, la migration mais aussi la prolifération des cellules tumorales et intervenant également dans l'angiogenèse (Cf article pages 15-16 dans ce numéro de *VEGF Actu*), a fait l'objet d'un essai de phase II, non contrôlé, testant deux niveaux de dose chez 81 patients porteurs d'un GBM récidivant [7]. Un taux de SSP à 6 mois de 15 % pour le niveau de dose le plus élevé, bien que modeste, a conduit à la réalisation d'une étude de phase III en première ligne, en combinaison avec la radiothérapie et le témozolomide, dont les résultats sont attendus.

Le premier signal d'activité du bevacizumab dans les GBM est issu d'une étude de phase II monocentrique où la combinaison bevacizumab-irinotécan a été associée à un taux de réponses de 57 % avec une SSP6 de 47 % [8], tranchant avec les résultats plus modestes habituellement

Tableau 1. Chimiothérapies testées dans les glioblastomes en récurrence.

		n	%RO	Tx SSP 6 mois (%)	SSP, médiane (semaine)
Données historiques : études poolées					
Wong, 1999 [2]	8 essais	225	6	15	9
Lamborn, 2008 [3]	12 essais	437	7	16	
Cytotoxiques en monothérapie					
Wick, 2010 [4]	CCNU	92	4,3	19	6,7
Yung, 2000 [16]	Temozolomide	112	5	21	12
Anti-angiogéniques					
Batchelor, 2010 [6]	Cediranib	31	56,7	25,8	16,7
Wick, 2010 [4]	Enzastaurin	174	2,9	11,1	6,3
Reardon, 2008 [7]	Cilengitine 500 mg/j	41	5	10	7,9
	Cilengitine 2 000 mg/j	40	13	15	8,1
Kreisl, 2009 [10]	Bevacizumab	48	35	29	16,3
Friedmann, 2009 [9]	Bevacizumab	85	28,2	42,6	18,1
	Bevacizumab + irinotecan	82	37,8	50,3	24,1

observés dans les GBM en récurrence. De plus, la toxicité de cette approche paraissait acceptable, avec notamment un très faible pourcentage d'hémorragies intratumorales (1-2 %).

Efficacité du bevacizumab dans les GBM en récurrence

Les résultats de cette étude de phase II ont conduit au développement d'une étude de phase II multicentrique, randomisée, testant l'efficacité du bevacizumab en monothérapie ou associé à l'irinotecan, par rapport à un contrôle externe historique, dans les GBM en récurrence. Les deux critères principaux de l'étude étaient le taux de réponses objectives et la SSP6. Cette étude a bénéficié d'une méthodologie rigoureuse, incluant notamment une relecture radiologique. Dans une population de 167 patients porteurs d'un GBM en première ou deuxième récurrence, traités par bevacizumab à 10 mg/kg (n = 85), ou par bevacizumab à 10 mg/kg + irinotecan à 125 mg/m² (n = 82), des taux de réponses, évalués après une revue indépendante, de 28,2 % (bevacizumab seul) et de 37,8 % (bevacizumab + irinotecan) ont été rapportés ; les durées médianes de réponse étaient de 5,6 et 4,3 mois dans les deux groupes et les taux de SSP6 mois étaient respectivement de 42,6 et 50,3 %. La décroissance très significative de la prescription de corti-

cothérapie, traitement symptomatique essentiel dans ce cadre, ainsi que l'amélioration neurocognitive parfois observée, renforçaient la valeur de ces réponses et le bénéfice clinique pour les patients. Enfin, la survie médiane était de l'ordre de 9 mois (9,3 pour le bevacizumab et 8,9 mois pour la combinaison), et le taux de survie à 1 an de 38 % [9]. La comparaison avec le contrôle historique externe, reposant sur les données observées dans la méta-analyse disponible à l'époque, regroupant 225 patients dans 7 études de phase II et pour lequel le taux de SSP6 était de 15 % et le taux de réponses de 5 % [2], apparaissait comme clairement significative. Une étude de phase II à un seul bras, conduite par le NCI et testant le bevacizumab en monothérapie, a conforté ces résultats en rapportant chez 48 patients un taux de réponses de 35 %, et un taux de SSP6 de 29 % [10]. La cohérence de ces données d'activité en termes de réponses, de durée de réponse, de survie sans progression et de survie globale renforce la valeur de ces résultats, bien que l'on puisse regretter l'absence de bras contrôle dans ces deux études. Si le bénéfice thérapeutique du bevacizumab ne peut être clairement analysé à partir de ces données, les critères d'activité apparaissent nettement positifs par rapport à l'ensemble des données de la littérature, dans le contexte des GBM en récurrence

(tableau 1). Ces données ont conduit la Food and Drug Administration (FDA) à accorder une autorisation de mise sur le marché accélérée et conditionnelle du bevacizumab en monothérapie pour les patients porteurs d'un GBM en récurrence alors que l'European Medicines Agency (EMA) n'a pas retenu l'extension d'indication du bevacizumab au glioblastome en raison de l'absence d'étude contrôlée.

Toxicité du bevacizumab dans les GBM en récurrence

Les toxicités rapportées étaient acceptables, en concordance avec celles décrites avec le bevacizumab dans les autres cancers. Les toxicités d'intérêt pour les GBM étaient observées avec une fréquence similaire à celle décrite dans cette pathologie, en l'absence de bevacizumab. Ainsi les hémorragies intra-tumorales étaient observées chez 8 patients sur 163 (4,9 %), les complications sur le site de cicatrization chez 4 patients (2,5 %) et les accidents thrombo-emboliques chez 13 patients (8 %) [9]. L'adjonction de l'irinotecan au bevacizumab semble majorer la toxicité du traitement sans qu'un bénéfice additionnel ne soit établi ; cela conduit à tester actuellement la combinaison du bevacizumab à d'autres cytotoxiques.

Réponse thérapeutique versus réponse radiologique

L'analyse par les techniques d'imagerie de la réponse aux anti-angiogéniques constitue un réel défi, particulièrement dans le cas des glioblastomes. La mesure de la composante tumorale rehaussée, et donc vascularisée, qui fut la règle dans le cadre des critères de Mac Donald, apparaît insuffisante pour refléter l'activité anti-tumorale des anti-angiogéniques. En effet, ces derniers peuvent entraîner une réduction du rehaussement tumoral sans effet anti-tumoral propre ; à l'inverse, une diminution franche de l'intensité de la prise de contraste sans diminution de volume est parfois observée de façon prolongée, entraînant une sous-estimation du taux de réponses. Ces résultats ont conduit à faire évoluer récemment ces critères qui, notamment, prennent désormais en compte la composante tumorale infiltrante [11]. Il convient de noter que cette évolution a été en grande partie prise en compte dans les études portant sur le bevacizumab, ce que reflètent les durées de réponse observées et la bonne corrélation entre réponse, survie sans progression et survie globale. Le développement de l'imagerie IRM multimo-

Tableau 2. Bevacizumab combiné à l'association radiothérapie - temozolomide en première ligne dans les glioblastomes.

	Traitement	n	SSP médiane (mois)	SG, médiane (mois)
Données historiques				
Stupp, 2005[1]	Phase III (<i>versus</i> RT) RT + temozolomide	287	6,9	14,6
Données non contrôlées				
Lai, 2011[15]	Phase II RT + temozolomide + bevacizumab	70	13,6	19,6

dale, prenant en compte différentes séquences de perfusions et de diffusion, ainsi que de l'imagerie métabolique, pourrait contribuer à une analyse plus pertinente de la réponse thérapeutique.

Impact sur l'infiltration tumorale

La description de progressions infiltrantes observées sous traitement anti-angiogénique, y compris celui par le bevacizumab, a conduit à réévaluer les liens entre angiogenèse et invasion tumorale. Dans des modèles précliniques, plusieurs modes d'échappement aux anti-angiogéniques (sunitinib, cediranib, bevacizumab...) ont été décrits, impliquant la stimulation d'autres voies pro-angiogéniques (FGF, angiopoïétines, PlGF...), le recrutement de cellules progénitrices vasculaires, la stabilisation des péricytes, ou la stimulation de l'invasion tumorale [12-14]. L'analyse des mécanismes de progression sous bevacizumab, sur un mode local, à distance, multifocal ou diffus, a donc fait l'objet de plusieurs études n'ayant toutefois pas permis d'attester de la pertinence de ce mode de progression. Le caractère naturellement invasif des gliomes, l'absence de population contrôlée sous cytotoxique, les limites des définitions proposées pour ces types de progression, constituent autant d'obstacles dans l'analyse de ce phénomène. Les études contrôlées en cours pourraient permettre de conclure sur la pertinence clinique de ces mécanismes invasifs de progression sous anti-angiogéniques.

Marqueurs prédictifs de sensibilité

Si l'on peut effectivement constater qu'en dépit des recherches conduites dans d'autres cancers, aucun marqueur prédictif

de réponse au bevacizumab n'a été à ce jour clairement identifié, quelques pistes issues d'études conduites dans les glioblastomes avec différents anti-angiogéniques méritent d'être explorées. Ainsi, l'expression intra-tumorale du VEGF a pu être corrélée à la réponse tumorale sous bevacizumab, alors que les variations des taux circulants de bFGF, PlGF, MMP2, SDF-1 ont pu être corrélées à la réponse et à la survie sous cediranib [6]. Cette recherche translationnelle constitue une composante importante de l'essai d'enregistrement AVAglio en première ligne dans les glioblastomes (voir plus bas).

Bevacizumab en première ligne de traitement

L'activité du bevacizumab dans les GBM en récurrence conduit à tester son bénéfice en première ligne, en association avec la combinaison radiothérapie et temozolomide. La synergie attendue du bevacizumab avec la radiothérapie renforce cette stratégie. Cet effet synergique a en effet été décrit dans un modèle préclinique de glioblastome alors que, par ailleurs, l'expression du VEGF est considérée comme un facteur impliqué dans la radiorésistance. La synergie entre bevacizumab et radiothérapie pourrait reposer sur l'oxygénation accrue de la tumeur par normalisation transitoire de la vascularisation tumorale, concept souvent associé à l'action des anti-angiogéniques.

Lai *et al.* [15] ont ainsi récemment publié les résultats d'une étude de phase II non contrôlée testant l'activité de l'association bevacizumab-radiothérapie-temozolomide chez 70 patients porteurs d'un GBM nouvellement diagnostiqué. Les toxicités rapportées étaient en accord avec les profils de toxicité attendus de la combinaison radiothérapie-temozolomide d'une part, et du bevacizumab d'au-

tre part. La médiane de survie sans progression est de 13,6 mois et la médiane de survie globale de 19,6 mois. Ces résultats préliminaires renforcent l'intérêt des deux études contrôlées en cours, l'une conduite par Roche (AVAglio), l'autre par le RTOG, testant le bénéfice de l'adjonction du bevacizumab au traitement standard par radiothérapie et temozolomide.

Conclusion

L'importance de la néoangiogenèse tumorale associée aux glioblastomes et les résultats cliniques déjà observés en situation de récurrence pour certains agents exerçant un effet anti-angiogénique ont conduit au développement de grandes études de phase III dans les glioblastomes en situation de récurrence (enzastaurin, cediranib), ou en première ligne (bevacizumab, cilengitide). Alors que les glioblastomes ont longtemps été exclus du champ d'application des thérapeutiques innovantes, les résultats déjà observés stimulent actuellement le développement et l'évaluation de nouveaux traitements ciblés dans le cadre de ces tumeurs.

Références

1. Stupp R, *et al.* *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 987-96.
2. Wong ET, *et al.* *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2572-8.
3. Lamborn KR, *et al.* *Neuro Oncol* 2008 ; 10 : 251-70.
4. Wick W, *et al.* *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1168-74.
5. Kim KJ, *et al.* *Nature* 1993 ; 362 : 841-4.
6. Batchelor TT, *et al.* *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2817-23.
7. Reardon DA, *et al.* *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5610-7.
8. Vredenburgh JJ, *et al.* *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4722-9.
9. Friedman HS, *et al.* *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4733-40.
10. Kreisl TN, *et al.* *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 740-5.
11. Wen PY, *et al.* *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1963-72.
12. Ebos JML, *et al.* *Cancer Cell* 2009 ; 15 : 232-9.
13. Pàez-Ribes M, *et al.* *Cancer Cell* 2009 ; 15 : 220-31.
14. Keunen O, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 3749-54.
15. Lai A, *et al.* *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 142-8.
16. Yung WK, *et al.* *Br J Cancer* 2000 ; 83 : 588-93.16.