

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*).

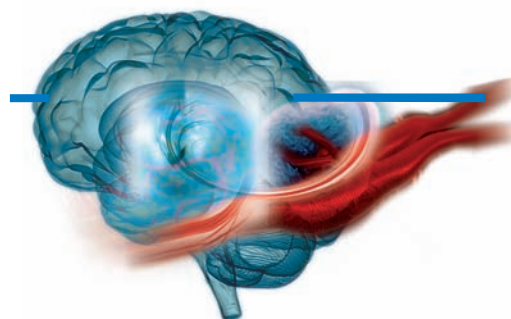
Actuellement des études cliniques sont en cours (*tableau 1*) pour valider ces stratégies.

Conclusion

Les résultats prometteurs du bevacizumab en association avec le CPT11 démontrent que l'angiogenèse 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 Gligorov¹, Gaël Deplanque²

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

[<joseph.gligorov@tnn.aphp.fr>](mailto:joseph.gligorov@tnn.aphp.fr)

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

[<GDeplanque@hpsj.fr>](mailto: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 semblant 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-tentoriale 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

Tableau 1. Résultats des essais de phase I-II avec les anti-angiogéniques excluant les patients porteurs de métastases cérébrales.

Traitement	Nombre de patients	Pourcentage de thrombopénies $\geq$ grade 3	Pourcentage de saignements CNS	Pourcentage de saignements $\geq$ grade 3 en dehors du CNS
Bevacizumab	669	2	0,2	5
Sorafenib	499	3	0,2	2
Semaxanib	99	8	0	4
Sunitinib	197	6	0	0
Vatalanib	70	0	0	0
Axitinib	36	0	0	3
Vandénitib	141	0,7	0	0
Total	1 711	3	< 1	3

Tableau 2. Résultats des essais de phase I-II avec les anti-angiogéniques incluant les patients porteurs de métastases cérébrales.

Traitement	Nombre de patients	Pourcentage de thrombopénies $\geq$ grade 3	Pourcentage de saignements CNS	Pourcentage de saignements $\geq$ grade 3 en dehors du CNS
Bevacizumab	187	1	0	3
Sorafenib	174	0	1	0
Semaxanib	163	1	0	1
Total	524	< 1	< 1	2

partie des micro-organismes mais également des agents thérapeutiques. La résistance des tumeurs primitives gliales et des métastases cérébrales a été ainsi attribuée à l'impossibilité pour les drogues cytotoxiques de franchir cette barrière [4]. Au cours de l'évolution des cancers, cette BHE peut être altérée et devient alors une barrière hémato-tumorale ayant comme particularité une augmentation de la perméabilité avec, au cours de la croissance tumorale, une nécrose tumorale et une sécrétion de VEGF (facteur également retrouvé au cours des ischémies cérébrales à l'origine d'une rupture durable de la BHE) [4].

Il apparaît donc que les métastases cérébrales demeurent une question importante dans l'évolution de nombreux

cancers où les traitements anti-angiogéniques ont une indication, que le VEGF est un des acteurs biologiques importants au cours de l'évolution métastatique cérébrale de ces cancers, mais que par ailleurs du fait même des modes d'action des traitements anti-angiogéniques et du risque hémorragique théorique accru de ces localisations pouvant engager très rapidement le pronostic vital, l'utilisation des anti-angiogéniques en pratique clinique dans cette situation demeure classiquement contre-indiquée.

Les données de la littérature

Nous avons actualisé les données d'une revue récente de la littérature évaluant ce risque hémorragique sous traitements

anti-angiogéniques en reprenant les différentes études publiées ou communiquées (tableaux 1 à 4) [5].

En pratique

Le respect des AMM et des référentiels de bon usage des médicaments nous amène à éviter pour l'instant l'utilisation des anti-angiogéniques chez les patients porteurs de métastases cérébrales. Toutefois il faudra retenir des données de cette même littérature ayant servi à l'enregistrement des médicaments que :

- le risque hémorragique et plus particulièrement hémorragique cérébral ne semble pas accru dans une population traitée pour cancers métastatiques ayant pour certains des métastases cérébrales ;
- le développement des anti-angiogéniques

Tableau 3. Résultats des essais randomisés comparant un traitement standard à l'adjonction d'un anti-angiogénique à ce bras.

Type de cancer	Bras contrôle	Bras expérimental	Nombre de patients	Métastases cérébrales	Pourcentage de saignements thrombopénies ≥ grade 3		Pourcentage de saignements CNS		Pourcentage de en dehors ≥ grade 3 du CNS	
					Cont	Exp	Cont	Exp	Cont	Exp
CCR	FL	+ bevacizumab	104	Exclu	0	0	0	0	2	3
CCR	I-FL	+ bevacizumab	813	Exclu	0	0	0	0	2	3
CCR	FOLFOX ou bevacizumab	+ bevacizumab	829	Non Exclu	0	0	< 1	< 1	2	3
CCR	I-FL	+ bevacizumab	210	Exclu	0	0	0	0	1	7
Sein	Capecitabine	+ bevacizumab	462	Exclu	1	1	0	0	1	1
Sein	Paclitaxel	+ bevacizumab	722	Exclu	0	0,3	0	0	0	0,5
Sein	Docetaxel	+ bevacizumab	736	Exclu	< 1	< 1	0	0	< 1	< 1
GIST	Placebo	+ sunitinib	312	Non Exclu	0	5	0	0	0	0
CBNPC	CP	+ bevacizumab	99	Exclu	0	1	0	0	0	9
CBNPC	CP	+ bevacizumab	878	Exclu	0	0	0	1	1	4
CRCC	Placebo	+ bevacizumab	116	Exclu	0	0	0	0	0	0
CRCC	Placebo	+ sorafenib	903	Exclu	0	0	0	0	2	3
CRCC	INFalpha	+ sunitinib	750	Exclu	0	8	0	0	0	1

CCR : cancer colorectal ; CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules ; CRCC : cancers du rein ; FL : 5FU-leucovorine ; I : irinotecan ; CP : carboplatine et paclitaxel.

Tableau 4. Résultats des essais incluant ou ciblant les métastases cérébrales.

Cancer	Agent	Nombre de patients	Nombre de patients avec métastases cérébrales	Pourcentage de thrombopénies ≥ grade 3	Pourcentage de saignements CNS	Pourcentage de saignements ≥ grade 3 en dehors du CNS
CRCC	Sunitib	35	5	0	0	0
CBNPC	ZD6474=/- docetaxel	127	13	0	0	2
Mélanome	Sorafenib et temozolamide	38	38	16	0	0
CRCC	sorafenib	2 488	65	0	0	0

dans les tumeurs cérébrales primitives et plus particulièrement les gliomes ne s'accompagne pas d'une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale dans la population traitée.

Vu l'importance de cette nouvelle classe

thérapeutique dans la prise en charge des cancers et la fréquence des métastases cérébrales, il apparaît indispensable d'avoir une évaluation objective du rapport bénéfice/risque de ces traitements chez les patients porteurs de métastases cérébrales.

Références

1. Aragon-Ching JB, Zujewski JA. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 1644-7.
2. Delattre JY, et al. *Arch Neurol* 1988 ; 45 : 741-4.
3. Hwang TL, et al. *Cancer* 1996 ; 77 : 1551-5.
4. Fidler IJ, et al. *Lancet Oncol* 2002 ; 3 : 53-7.
5. Carden CP, et al. *Neurol Oncol* 2008 [Epub ahead of print].