

Anti-angiogéniques et tumeurs rares

Gaël Deplanque¹, Joseph Gligorov²

1. Service d'oncologie, Groupe hospitalier Paris-Saint-Joseph, Paris

<gdeplanque@hpsj.fr >

2. Service d'oncologie médicale, APHP Tenon, Paris

<<joseph.gligorov@tnn.aphp.fr>

Voilà un sujet médical bien difficile. Par définition les tumeurs rares sont... peu fréquentes ! Et donc les publications afférentes le sont également. Elles peuvent même parfois être très rares, voire très très rares, pour ne pas dire rarissimes, quand elles ne sont pas tout simplement inexistantes. Arrêtons-là les lapalissades, pléonasmes, truismes ou autres exercices de tautologie. Face aux tumeurs rares (voir définition plus haut) le clinicien se sent bien souvent aussi perdu que l'aiguille au milieu de la botte de foin, ou la goutte d'eau au milieu de l'océan, selon ses inclinaisons telluriques ou océaniques. Solitude du clinicien donc, en effet : pas de référentiels annihilant toute réflexion médicale, pas de médecine factuelle ou « *evidence-based* », pas d'essai thérapeutique (même pas une toute petite phase II parfois), pas de longues listes de références dans Medline, même Google jette l'éponge... et vos collègues de la RCP sont soudain tous accaparés par leur Smartphone comme si leur vie en dépendait.

Force est alors de se retrancher derrière son expérience personnelle (par essence insuffisante) ; son bon sens clinique (si on en possède un tant soit peu) ; la recherche d'informations et de conseils auprès de collègues qui auraient pu avoir rencontré un ou plusieurs cas analogues par le passé (« Allô Jean-Pierre ? Je te dérange ? Est-ce que tu aurais une minute ou deux pour discuter d'un cas intéressant ? » Long silence implicite... suivi d'un oui laconique, votre interlocuteur craint le pire et se colle déjà le nez sur la page Google de son navigateur web sans savoir que vous l'avez déjà devancé) ; enfin autre recours, les centres de références régionaux, nationaux ou internationaux qui se sont construits ces dernières années (par exemple : www.ovaire-rare.org, www.tumeur-digestive-rare.com, ou www.jaimerai-tout-savoir.fr). Alors, allez-vous m'opposer, pourquoi inviter les anti-angiogéniques dans le cercle du traitement des tumeurs rares alors qu'il

n'existe pas de traitement standard, voire même, pas de traitement tout court. Eh bien, tout simplement parce que les oncologues et cliniciens que nous sommes cétons, comme tout être humain normalement constitué, à l'appel des sirènes de la nouveauté. Il est en effet souvent tentant de prescrire une nouvelle drogue, de la même manière que la ménagère achète et teste la nouvelle marque de lessive qui lave plus blanc (mes excuses pour la gent féminine, ménagère est un substantif féminin sans équivalent masculin, une lacune à remplir pour le dictionnaire). Ainsi face à une tumeur rare, après échec des thérapeutiques réputées classiques, qui plus est face à un malade en détresse et en demande de traitement, on évoque souvent l'utilisation d'un anti-angiogénique. Un peu comme les premiers explorateurs face à une carte blanche, peut-être y a-t-il potentiellement un nouveau morceau d'histoire à écrire ; de plus l'action est moins source d'angoisse que l'inaction.

Cette mini-revue aura donc pour objectif de faire le point sur l'utilisation des anti-angiogéniques hors AMM, dans des situations rares en cancérologie. En aucun cas les données rapportées ne sauraient avoir prétention de conseils thérapeutiques. Le plus souvent il s'agit de cas cliniques isolés, la publication uniquement des cas favorables est le biais principal de cette approche. On peut être certain que l'utilisation hors AMM d'un anti-angiogénique sanctionné par un échec thérapeutique ne poussera aucunement le prescripteur à faire état de son expérience infructueuse à la communauté. Gardons donc à l'esprit que pour un cas clinique favorable il y a très certainement des échecs non rapportés... Néanmoins, il existe parfois un fort rationnel préclinique dans certaines pathologies et un faisceau d'arguments plaidant pour l'utilisation d'un anti-angiogénique lorsque les efforts conjugués de différentes équipes esquissent une activité potentiellement intéressante [1].

Les tumeurs vasculaires et sarcomes des tissus mous

En toute logique, les cliniciens ont d'abord prescrit des traitements anti-angiogéniques pour des tumeurs vasculaires rares. On retrouve ainsi la description de nombreux cas de patients atteints d'hémangioendothéliome ou hémangiopéricytome malins ou de tumeurs fibreuses solitaires malignes traités avec succès (c'est-à-dire des réponses partielles ou une stabilisation prolongée) soit avec des TKis tels que le sunitinib, ou alors du bevacizumab seul ou associé à une chimiothérapie métronomique : cyclophosphamide à faible dose ou temozolomide [2-5]. Sur le plan préclinique, il a été décrit pour ces tumeurs des translocations du gène du *placental growth factor* (PIGF), membre de la famille du VEGF. Les séries se montent maintenant à plusieurs dizaines de cas rapportés et font des anti-angiogéniques une option thérapeutique sérieuse vu l'inefficacité légendaire de tout autre traitement hormis la résection chirurgicale lorsqu'elle est réalisable.

Lymphangiomatose multifocale (syndrome de Gorham-Stout)

Il s'agit d'une maladie rare et lentement évolutive caractérisée par la destruction progressive des pièces osseuses, d'où son nom d'ostéolyse idiopathique. Le tissu osseux est alors remplacé par un tissu vasculaire fait de vaisseaux lymphatiques anarchiques. L'étiologie en est inconnue mais la physiopathologie passe par une production accrue d'IL-6 et de VEGF, peut-être sécrétés par des cellules néoplasiques occultes réunissant les caractéristiques d'ostéoclastes et de macrophages. Le traitement consiste en des résections chirurgicales ou des irradiations localisées itératives. Un cas de traitement efficace par le bevacizumab a été décrit chez un enfant de 3 ans présentant une forme sévère et menaçant le pronostic vital à court terme. Au

moment de la publication de ce cas clinique, le traitement par bevacizumab restait efficace avec plus de 27 mois de recul [6].

Le sunitinib et le bevacizumab ont également été utilisés comme traitement d'angiosarcomes avec, là encore, une certaine efficacité. En dehors des cas cliniques isolés rapportés [7-10], une large étude de phase II a testé le sorafenib chez 145 patients atteints de sarcomes des tissus mous métastatiques ou en rechute [11], parmi lesquels 37 étaient atteints d'angiosarcome. Les auteurs rapportent 4 réponses partielles et une réponse complète documentées (taux de réponse de 14 %) ainsi que 21 stabilisations significatives. Alors que le sorafenib est inactif dans les autres sous-types de sarcomes, son activité a été considérée comme significative pour les angiosarcomes. De manière intéressante, l'association du bevacizumab à la radiothérapie semble très efficace ; 3 cas de réponse thérapeutique complète sont rapportés [12, 13].

De manière plus documentée, une équipe milanaise a rapporté récemment son expérience de l'utilisation du sunitinib chez 9 patients atteints d'un sarcome alvéolaire [14]. Cinq réponses partielles (55 % de réponses) et 3 stabilisations significatives sont rapportées. Les sarcomes alvéolaires sont caractérisés par une translocation t(X;17) conduisant à un facteur de transcription chimérique ASPL-TFE3. Cela entraîne la surexpression de l'oncogène *c-met* ainsi qu'un phénotype angiogénique marqué justifiant le rationnel pour l'inhibition de cette voie. Ce travail vient s'ajouter à plusieurs autres publications ou communications montrant l'efficacité des anti-angiogéniques (interféron α , bevacizumab, sunitinib et cediranib) dans le traitement de ce sarcome rare.

Les fibromatoses agressives (tumeurs desmoides) sont des tumeurs rares caractérisées par une croissance lente et un potentiel de récurrence important. Le seul traitement efficace est l'exérèse chirurgicale qui devient progressivement impossible en raison du caractère multirécidivant ou multifocal de ces tumeurs. Un cas publié rapporte l'efficacité du sunitinib (> 32 mois au moment de la publication) pour une patiente après l'échec de plusieurs lignes de chimiothérapie [15]. Une étude de phase II du sorafenib a inclus 26 patients avec, après 6 mois, 25 % de réponses partielles et 70 % de stabilisations additionnelles, faisant conclure à une efficacité probable pour cette pathologie [16].

Le pazopanib a une activité potentiellement intéressante pour le traitement d'au-

tres sarcomes [17] comme les léiomyosarcomes, les sarcomes synoviaux et autres ; cette activité vient d'être confirmée dans un essai de phase III sous forme de présentation orale au congrès 2011 de l'ASCO [18]. Dans cette étude de 2^e ou 3^e ligne contre placebo, il existait, malgré un taux de réponse faible de 6 %, une proportion intéressante (67 %) de stabilisations avec surtout une survie sans progression significativement allongée (4,6 vs 1,5 mois). Les données de survie globale ne sont pas encore disponibles.

Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)

La protéine VHL est directement responsable de la régulation négative des facteurs de transcription de la famille du HIF (*Hypoxia-Inducible Factor*). Sa mutation germinale cause la maladie de von Hippel-Lindau caractérisée par une susceptibilité accrue au développement de tumeurs neuroendocrines (TNE) et d'autres cancers qui sont souvent hautement vasculaires (TNE du pancréas, phéochromocytome, carcinome rénal à cellules claires, hémangioblastome du cervelet, etc.) ainsi que des lésions kystiques hypervasculaires au niveau de la rétine ou d'autres organes. Une première étude avait permis d'observer, chez 6 patients, une activité très intéressante du SU5416 [19], un inhibiteur du VEGF-R2 dont le développement fut par la suite abandonné au profit du sunitinib. Ce dernier a également été utilisé avec succès pour une patiente de 32 ans [20].

Les corticosurrénalomes, phéochromocytomes et paragangliomes malins

Les paragangliomes sont des tumeurs développées au dépend du tissu chromaffine sympathique (thorax et abdomen) ou parasympathique (tête et cou). Ils sont malins dans 20 % des cas et sont appelés phéochromocytomes lorsqu'ils se développent au niveau des surrénales. Hormis la chirurgie des formes localisées, il n'existe pas de traitement efficace pour les formes non opérables ou métastatiques. Certaines formes familiales ou sporadiques sont liées à des mutations d'une enzyme mitochondriale, la succinate déshydrogénase (SDHx), qui entraîne une dérégulation des voies de l'angiogenèse et de la réponse à l'hypoxie. Plusieurs observations cliniques rapportent l'efficacité du sunitinib sur des paragangliomes malins métastatiques [21, 22] ; on a rapporté des réponses partielles ou des stabilisations prolongées. Les corticosurrénalomes malins sont rares

(0,02 % des cancers) et les formes avancées ou métastatiques sont traitées avec succès par le mitotane seul ou associé avec une chimiothérapie, avec dans ce dernier cas des taux de réponse allant jusqu'à près de 50 % dans certaines séries. Une équipe coréenne a publié le cas d'un patient de 21 ans traité par sunitinib (après échec du mitotane) avec succès pendant 7 mois [23].

Les tumeurs germinales du testicule

Un cas clinique rapporté en 2009 a laissé entendre que le sunitinib pouvait avoir sa place dans le traitement des tumeurs germinales du testicule [24]. Cela a très certainement déclenché toute une série de prescriptions hors AMM pour des patients qui sont jeunes et souvent sans aucune alternative en situation réfractaire. Néanmoins une étude de phase II est venue tempérer cet enthousiasme en montrant l'absence de réponses partielles chez 10 patients qui par ailleurs étaient tous en progression après 3 cycles [25]. Une seconde étude de phase II sur 33 patients conclut, elle aussi, à une activité très modeste du sunitinib avec un taux de réponse de 13 % mais une survie médiane sans progression de seulement 2 mois [26].

Les tumeurs de la granulosa

Les tumeurs de la granulosa font partie des rares tumeurs des cordons sexuels de l'ovaire dont le traitement comprend une chirurgie radicale suivie d'une chimiothérapie à base de platine. Les formes récidivantes sont difficiles à traiter avec parfois une efficacité de l'hormonothérapie. Plusieurs équipes ont rapporté leur expérience de l'utilisation du bevacizumab ; la publication du MD Anderson rapporte une efficacité importante chez 8 patientes. Le taux de réponse était de 38 % (dont une réponse complète), la survie sans progression médiane de 7,2 mois et la survie médiane non atteinte après un suivi de 24 mois [27]. Ce travail a été à l'origine d'une étude de phase II en cours dans cette indication. Une observation d'un cas exceptionnel de tumeur de la granulosa du testicule traité par bevacizumab a également été publiée [28].

Maladie gélatineuse du péritoine (*pseudomyxoma peritonei*) et tumeurs borderline mucineuses de l'ovaire

La recherche d'un traitement efficace des tumeurs gélatineuses du péritoine reste un

sujet toujours d'actualité après plusieurs décennies de développement de nouvelles drogues anticancéreuses. Plusieurs observations suggèrent la possibilité de stabilisations prolongées sous bevacizumab, jusqu'à 24 mois pour une patiente [29-31].

Métastases choroïdiennes

Les ophtalmologistes utilisent le bevacizumab en injections intra-vitréennes pour le traitement des dégénérescences maculaires liées à l'âge (DMLA). C'est donc tout naturellement que face à des patients atteints de métastases choroïdiennes leur soit venue l'idée d'un tel traitement. Plusieurs cas cliniques publiés dans des cas de métastases choroïdiennes de cancer du sein ou de cancer bronchique ont utilisé cette voie d'administration avec succès [32-36]. Néanmoins, l'existence d'autres traitements anticancéreux concomitants systémiques souvent associés laisse planer un doute sur la réelle efficacité des anti-angiogéniques.

Thymomes et carcinomes thymiques

Les thymomes et carcinomes thymiques sont des cancers curables par la chirurgie au stade localisé. Cependant, des rechutes sont observées (jusqu'à 30 % des cas) même en cas de résection initiale R0. La chimiothérapie et la radiothérapie jouent alors un rôle important. Bien qu'il existe une surexpression d'EGFR ou de c-kit, voire des mutations de leurs gènes, les réponses aux thérapies ciblées restent anecdotiques. En ce qui concerne l'angiogenèse, une étude de phase II associant erlotinib et bevacizumab n'a montré aucune réponse mais une stabilisation chez 60 % des 18 patients étudiés [37]. Plusieurs publications ont fait part de l'efficacité du sorafenib ou du sunitinib après échec de plusieurs lignes de chimiothérapies, avec une activité potentiellement prometteuse puisque l'on observe des réponses partielles d'une durée de plus de 18 mois et des stabilisations également très prolongées [38-40].

POEMS syndrome

POEMS est l'acronyme anglais pour *Polyneuropathy, Organomegaly, endocrinopathy, M protein Skin changes*. Il s'agit d'une pathologie rare aux limites nosologiques imprécises et qui pourrait être apparentée aux dyscrasies lymphoplasmocytaires comme le myélome multiple avec qui elle partage d'ailleurs de grandes similitudes thérapeutiques. Les taux

de VEGF sériques y sont habituellement très élevés, sans que l'on sache s'il s'agit de la cause ou d'une conséquence de la maladie. Le taux sérique de VEGF est d'ailleurs utile dans le suivi de l'efficacité des traitements. C'est donc très rapidement que le bevacizumab a été utilisé chez une patiente de 52 ans en échec des traitements classiques, avec une amélioration spectaculaire de la neuropathie et des œdèmes, contemporaine d'un effondrement des taux de VEGF sériques [41]. Très rapidement 2 autres observations cliniques ont suivi, décrivant une aggravation de la symptomatologie sous bevacizumab dont un cas d'évolution fatale [42, 43]. Depuis, de nombreux autres cas de traitement par bevacizumab couronnés de succès ont été décrits ; cependant, la controverse persiste. Ces discordances reflètent très vraisemblablement l'hétérogénéité des pathologies regroupées sous ce vocable de POEMS. Le thalidomide et le lenalidomide, plus intéressant car dépourvu de toxicité neurologique, ont également une activité certaine et prometteuse dans cette indication selon notre expérience personnelle et celles d'autres auteurs (pour revue récente voir [44]).

Télangiectasies hémorragiques héréditaires (maladie de Rendu-Osler)

Il s'agit d'une maladie de transmission autosomique dominante caractérisée par des épistaxis récurrentes sévères, des saignements gastro-intestinaux et des vaisseaux sanguins dilatés (télangiectasies) visibles au niveau des lèvres et de la pulpe des doigts. Très souvent les patients peuvent également présenter des malformations artério-veineuses de plus gros vaisseaux (foie, poumon, pancréas, système nerveux central, etc.). Sa fréquence est estimée à environ 1 personne sur 5 000. L'intérêt des traitements anti-angiogéniques a déjà été largement discuté au sein de *VEGF Actu* (voir n° 17 de janvier 2010, référence 45). Le bevacizumab est toujours en cours d'évaluation dans le traitement des formes sévères de cette affection et semble très prometteur [46, 47], de même que le thalidomide ou son dérivé le lenalidomide.

Papillomatose respiratoire floride

La papillomatose respiratoire floride récidivante est une maladie rare liée au papillomavirus humain (HPV) infectant la filière ORL. Elle est caractérisée par une prolifération tumorale bénigne mais parfois diffi-

cilement contrôlable et potentiellement dangereuse par son caractère exophytique et multi-récidivant. Une équipe allemande a rapporté le cas d'un homme de 32 ans présentant une sténose trachéale et une atteinte pulmonaire traité avec succès par bevacizumab [48]. Un autre cas concernant une situation pédiatrique a également été décrit [49].

Carcinomes hépatiques

Les carcinomes hépatiques sont des tumeurs rares digestives. Il s'agit de carcinomes essentiellement d'origine gastrique, plus rarement de cancers primitifs hépatique ou pancréatique, avec une différenciation hépatique rappelant l'hépatocarcinome. Ces carcinomes sont presque toujours métastatiques au moment du diagnostic et ont une histoire naturelle se rapprochant de celle de l'hépatocarcinome. C'est donc en toute logique que le sorafenib a été testé avec succès chez un patient, avec 8 mois de survie sans progression [50].

Conclusion

Il est difficile de faire des progrès substantiels et basés sur les faits pour les tumeurs rares ou les maladies orphelines. Néanmoins, l'accumulation de données éparpillées permet parfois de distinguer de nouvelles pistes prometteuses. Idéalement la publication de cas isolés devrait être suivie d'efforts collectifs pour étudier ces pathologies rares dans des essais prospectifs adaptés (rappelons-nous le cas des GIST et de l'imatinib) ou par la collecte systématique des données disponibles (saluons ainsi l'initiative du groupe sarcome français [51]). Pour les anti-angiogéniques, l'impression qui se dégage est que des succès sont obtenus lorsqu'il y a un rationnel préclinique impliquant de manière importante une dérégulation de l'angiogenèse dans la pathogénie de l'affection considérée (exemples des tumeurs fibreuses solitaires malignes, des tumeurs vasculaires, des paragangliomes malins, des sarcomes alvéolaires, etc.). Dans le cas contraire, l'utilisation des anti-angiogéniques semble plutôt relever d'une réponse à une situation désespérée ; leur efficacité est alors incertaine voire nulle (exemple des tumeurs germinales du testicule). Ne tirons pas des conclusions trop hâtives et gardons à l'esprit que de nombreux échecs thérapeutiques ne sont pas publiés, créant par là un déséquilibre dans l'information disponible pour les cliniciens.

Conflits d'intérêts : Boards scientifiques et participations à des essais (Amgen, Eisai, Genomic Health, Glaxo Smith Kline, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis).

Références

- 1 - Miller RC. *Rare tumors* 2010 ; 2 : e16.
- 2 - Mulamalla K, et al. *Transl Res* 2008 ; 151 : 129-33.
- 3 - Kim YH, et al. *J Thorac Oncol* 2010 ; 5 : 1107-8. doi:10.1002/cncr.26098. [Epub ahead of print].
- 4 - Domont J, et al. *Invest New Drugs* 2010 ; 28 : 199-202.
- 5 - Park MS, et al. *Cancer* 2011 ; Apr 8. doi:10.1002/cncr.26098. [Epub ahead of print].
- 6 - Grunewald TGP, et al. *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 1733-34.
- 7 - Chanhoon Y, et al. *Sarcoma* 2009 ; Article ID 360875.
- 8 - Olawaye B, et al. *Arch Gynecol Obstet* 2008 ; 278 : 401-4.
- 9 - Rosen A, et al. *Br J Dermatol* 2010 ; 163 : 225-7.
- 10 - Simas A, et al. *Case Rep Oncol* 2010 ; 3 : 148-53.
- 11 - Maki RG, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3133-40.
- 12 - De Yao JT, et al. *Sarcoma* 2011 ; Article ID 160369.
- 13 - Koontz BF, et al. *Head Neck* 2008 ; 30 : 262-6.
- 14 - Stacchioti S, et al. *Ann Oncol* 2011 ; Jan 17. doi:10.1193/annonc/mdq644.
- 15 - Skubitz KM, et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009 ; 64 : 635-40.
- 16 - Gounder MM, et al. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17 : 4082-90.
- 17 - Sleijfer S, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3126-32.
- 18 - Van Der Graaf WT, et al. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : (Suppl.) : abst LBA10002.
- 19 - Madhusudan S, et al. *JAMA* 2004 ; 291 : 943-4.
- 20 - Jimenez C, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 386-91.
- 21 - Cirillo F. *Tumori* 2010 ; 96 : 1022-7.
- 22 - Joshua AM, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 5-9.
- 23 - Jeong-OK L, et al. *Jpn J Clin Oncol* 2009 ; 39 : 183-5.
- 24 - Blesa JMG, et al. *Case Rep Oncol* 2009 ; 2 : 234-41.
- 25 - Feldman DR, et al. *Invest New Drugs* 2010 ; 28 : 523-8.
- 26 - Oechsle K, et al. *Ann Oncol* 2011 ; Mar 17. [Epub ahead of print].
- 27 - Tao X, et al. *Gynecol Oncol* 2009 ; 114 : 431-6.
- 28 - Harrison MR, et al. *Oncology (Williston Park)* 2009 ; 23 : 792-5.

- 29 - Winer I, et al. *Gynecol Oncol* 2010 ; 116 : 578-9.
- 30 - Winer I, et al. *Case Rep Oncol* 2009 ; 3 : 1-8.
- 31 - Sun WL, et al. *Cancer Biol Ther* 2009 ; 8 : 1459-62.
- 32 - Lin CJ, et al. *Eye (Lond)* 2010 ; 24 : 1102-3.
- 33 - Yao HY, et al. *Acta Ophthalmol* 2010 ; 88 : e282-3.
- 34 - Kim SW, et al. *Ophthalmologica* 2009 ; 223 : 411-3.
- 35 - Kuo IC, et al. *Arch Ophthalmol* 2008 ; 126 : 1311-3.
- 36 - Amselem L, et al. *Eye (Lond)* 2007 ; 21 : 566-7.
- 37 - Bedano PM, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : Suppl.) : abst 19087.
- 38 - Bisagni G, et al. *J Thorac Oncol* 2009 ; 4 : 773-5.
- 39 - Li XF, et al. *Med Oncol* 2009 ; 26 : 157-60.
- 40 - Ströbel P, et al. *Br J Cancer* 2010 ; 103 : 196-200.

- 41 - Badros A, et al. *Blood* 2005 ; 105 : 1135.
- 42 - Straume O, et al. *Blood* 2006 ; 107 : 4972-3.
- 43 - Samaras P, et al. *Haematologica* 2007 ; 92 : 1438-9.
- 44 - Disperzieri A, et al. *Am J Hematol* 2011 ; 86 : 591-601.
- 45 - Dupuis-Girod S, et al. *VEGF Acta* 2010 ; 17 : 2-4.
- 46 - Fodstad P, et al. *Ann Hematol* 2011 ; 90 : 611-2.
- 47 - Brinkerhoff BT, et al. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 688-9.
- 48 - Nagel S, et al. *Pneumologie* 2009 ; 63 : 387-9.
- 49 - Maturro S, et al. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 ; 136 : 561-5.
- 50 - Petrelli F, et al. *J Gastrointest Cancer* 2011 ; Mar 3. [Epub ahead of print].
- 51 - Bay JO, et al. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 (suppl.) : abst 10097.

Programme Roche



Nous innovons la santé

Bourses de recherche 2011

ANGIOGENÈSE et TUMEURS

3 bourses de recherche de 40 000 €

7^e édition

1 Bourse en recherche FONDAMENTALE

Les travaux doivent porter sur des aspects cognitifs ou à visée thérapeutique de l'angiogenèse en oncologie.

2 Bourses en recherche TRANSLATIONNELLE et/ou CLINIQUE

Les travaux doivent porter sur l'une des hypothèses suivantes dans le domaine de l'angiogenèse :

- identification de facteurs pronostiques ou prédictifs de l'efficacité ou de la toxicité d'un traitement
- validation de techniques d'évaluation de la réponse au traitement
- évaluation d'approches thérapeutiques

L'application devra concerner les tumeurs digestives, pulmonaires, mammaires, gynécologiques, rénales ou cérébrales.

Ces bourses sont décernées par un jury indépendant.

Règlement et renseignements

Les dossiers de candidature et le règlement complet sont disponibles sur le site www.rocche.fr ou sur demande par e-mail : bourses.angiogenese@rocche.com

Date limite de retour des dossiers : 31 décembre 2011

Remise des prix aux trois projets retenus : mars 2012

Roche

52, Bd du Parc
92521 Neuilly-sur-Seine cedex

Tél. : 01 46 40 50 00
Fax : 01 46 40 52 83
www.rocche.fr

Directeur de la publication : Gilles Cahn • **Rédacteurs en chef :** Bernard Lévy, Jacques Robert

• **Comité de rédaction :** Gaël Deplanque, Joseph Gligorov, David Malka, Emmanuel Mitry

• **John Libbey Eurotext** 127, avenue de la République, 92120 Montrouge, France - Tél. : 01 46 73 06 60

• **Secrétaire de rédaction :** Fanny Biancale

4 numéros par an, Tarif France 26 € Autres tarifs : contacts@jle.com

Impression : Corlet Imprimeur SA - 14110 Condé-sur-Noireau

Revue trimestrielle (4 numéros par an). Ne peut être vendu séparément. ISSN : 1951-2252 - ISSN (en ligne) : 2105-2336.
Dépôt légal : à parution.

© John Libbey Eurotext - Commission paritaire : en cours