

Anti-angiogéniques et métastases cérébrales

Julien Hadoux, Benjamin Besse

Département de médecine, Institut Gustave Roussy, Villejuif

<jhadoux@gmail.com>

L'apparition de métastases cérébrales (MC) est une modalité évolutive fréquente dans un grand nombre de tumeurs comme les cancers pulmonaires, du rein, du sein, etc. L'hémorragie intracérébrale sur métastase est une complication grave, grevée d'une importante morbidité et mortalité. Le risque d'hémorragie intracérébrale sur MC varie en fonction du cancer primitif : il est plus important pour les MC de cancer du rein (70 %) ou de mélanome (40-50 %) que pour les tumeurs du poumon (1 %) ou du sein (5 %) [1]. Pour certaines de ces tumeurs, des agents ciblant la voie du VEGF ont montré leur efficacité : bevacizumab dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), du sein et du rein, sunitinib et sorafénib dans le cancer du rein, par exemple. Après la survenue d'une hémorragie intracérébrale fatale chez un patient de 29 ans, inclus dans une étude de phase I évaluant le bevacizumab, porteur d'un carcinome hépatocellulaire et atteint d'une MC occulte, les patients atteints de MC ont été exclus du développement ultérieur des agents anti-angiogéniques. En conséquence, l'utilisation des anti-angiogéniques chez les patients atteints de MC a été limitée, leur efficacité et la sécurité de leur utilisation dans ce contexte sont mal connues. Des données, portant principalement sur la tolérance des anti-angiogéniques, sont néanmoins disponibles et font l'objet de la présente revue.

Une revue de la littérature s'est intéressée, en 2008, aux risques d'hémorragie intracérébrale liés aux thérapies ciblant la voie du VEGF [1]. Cinquante-sept études ayant évalué le bevacizumab, le sunitinib, le sorafénib et d'autres thérapies ciblées étaient incluses dans l'analyse : 35 des 46 études de phase I et II ainsi que 9 des 11 études randomisées de phase III excluaient les patients atteints de MC. Dans les études de phase I et II excluant les patients atteints de MC, 2 cas d'hémorragie intracérébrale ont été rapportés parmi les 1 755 patients inclus (0,11 %). Dans les études de phase I et II, pour lesquelles la présence de MC n'était

pas un critère d'exclusion, 1 cas d'hémorragie intracérébrale a été rapporté pour 524 patients inclus (0,2 %). Dans les 11 études de phase III (8 concernant le bevacizumab, 2 le sunitinib et 1 le sorafénib), 5 cas d'hémorragies cérébrales ont été rapportés sur 5 476 patients inclus (0,1 %) dont 3 dans l'étude évaluant le bevacizumab en association au carboplatine/paclitaxel chez des patients atteints de CBNPC sans MC connue à l'inclusion ; les 2 autres cas concernaient des patients porteurs de MC déjà objectivées. L'impact d'une irradiation de l'encéphale chez les patients porteurs de MC et ayant présenté une hémorragie intracérébrale n'est pas précisé. Les auteurs de cette revue recommandaient, en conclusion, d'inclure des patients atteints de MC dans les essais évaluant les anti-angiogéniques.

Nous aborderons successivement les études concernant le bevacizumab puis celles concernant les inhibiteurs des tyrosine kinases, sunitinib et sorafénib.

Bevacizumab

Dans une étude exploratoire rétrospective, le taux d'hémorragie intracérébrale a été évalué chez des patients porteurs de MC traités par bevacizumab dans le cadre d'essais prospectifs [2]. Trois groupes homogènes ont été analysés : un premier groupe (A) de patients inclus dans des essais randomisés évaluant une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab (n = 8 443), un deuxième groupe (B) de patients inclus dans 2 cohortes prospectives, l'une dans le cancer du sein et l'autre dans le CBNPC (n = 4 382) et un troisième groupe (C) de patients inclus dans 2 études incluant des patients atteints de CBNPC et porteurs de MC (PASSPORT et ATLAS) (n = 845). Dans le groupe A, portant sur 8 443 patients, un diagnostic de MC a été porté en cours d'étude dans 187 cas (2,2 %) : 91 patients traités par bevacizumab et 96 patients traités par un placebo. Quatre patients ont présenté une hémorragie intracérébrale : 3 patients traités par bevacizumab (3,3 % des 91 patients) ont présenté une hémorragie de grade 4 et 1 patient traité par placebo (1 %) a présenté une hémorragie de grade

5. Dans le groupe B, 321 patients sur 4 382 (7,3 %) ont eu un diagnostic de MC et 3 patients (0,9 %) ont présenté une hémorragie intracérébrale, 2 de grade 1 et 1 de grade 3. Enfin, dans le groupe C, 131 patients étaient effectivement porteurs de MC (15,5 %) et 1 patient a présenté une hémorragie de grade 2. Aucun des décès survenus chez les patients traités par bevacizumab, porteurs de MC et ayant présenté une hémorragie intracérébrale n'était relié à cette complication. Cette étude permet de relativiser le risque de survenue d'hémorragie cérébrale chez les patients porteurs de MC traités par bevacizumab ; il existe cependant plusieurs limites. Chez la plupart de ces patients, le diagnostic de MC correspondait à une progression sous traitement. Il s'agissait probablement de lésions de volume modéré chez des patients très sélectionnés. Aucune surveillance par imagerie cérébrale n'était imposée dans les groupes A et B. L'incidence des MC et/ou des complications non rapportées est probablement sous-évaluée.

L'étude PASSPORT a spécifiquement inclus 115 patients atteints de CBNPC métastatiques avec MC prétraitées (radiothérapie, chirurgie ou radiochirurgie) ; les auteurs ont étudié la survenue d'hémorragie intracérébrale chez ces patients traités en 1^{re} ou 2^e ligne par bevacizumab (15 mg/kg) toutes les 3 semaines en association à une chimiothérapie ou à l'erlotinib [3]. Les patients inclus ne présentaient pas de symptômes neurologiques évolutifs. Aucune hémorragie intracérébrale de grade supérieur ou égal à 2 n'a été mise en évidence. Les auteurs concluaient que l'administration de bevacizumab chez des patients porteurs de MC prétraités ne présentait pas de surrisque d'hémorragie intracérébrale.

Des données sont également disponibles pour les tumeurs primitives cérébrales, tumeurs de haut grade et très vascularisées qui, bien que différentes des localisations secondaires, ne présentent pas de taux élevés de transformation hémorragique sous traitement par bevacizumab. Dans un essai de phase II évaluant l'efficacité du bevacizumab seul ou en association avec l'irinotecan chez 167 patients atteints de glioblastome prétraités, 2 (2,4 %) patients traités par bevacizumab seul ont présenté une hémorragie intracérébrale de grade 1 et trois patients (3,8 %) traités par l'association bevacizumab-irinotecan ont présenté des hémorragies cérébrales (de grade 1, 3 et 4) [4].

Des cas de réponse cérébrale objective ont été rapportés dans la littérature [5, 6]. L'efficacité du bevacizumab sur les MC

est en cours d'évaluation dans le cadre d'une étude de phase II française, menée sur le CBNPC chez des patients porteurs de MC non symptomatiques et non irradiés recevant du bevacizumab en première ou deuxième ligne thérapeutique (NCT00800202).

Ces études suggèrent l'absence de surrisque d'hémorragie intracérébrale chez les patients sélectionnés porteurs de MC (bon état général, absence ou faibles symptômes neurologiques) et traités par bevacizumab.

Inhibiteurs de tyrosine kinase anti-VEGF

Sunitinib

Pouessel *et al.* ont rapporté 5 cas d'hémorragies intracérébrales fatales (7 %) chez 67 patients traités par sunitinib (n = 2) ou sorafenib (n = 3) pour un cancer du rein métastatique [7]. Quatre hémorragies sont survenues chez des patients porteurs de MC avant institution du traitement, 2 patients avaient bénéficié d'une radiothérapie encéphalique, 3 étaient hypertendus. Les auteurs concluaient à un risque d'hémorragie intracérébrale chez les patients atteints de cancer du rein compliqué de MC. Ces données n'ont pas été confirmées par les études suivantes portant sur un plus grand nombre de patients.

Gore *et al.* ont analysé la tolérance et l'efficacité du sunitinib chez 321 patients ayant un cancer du rein avec MC traités dans le cadre de l'équivalent de notre ATU ; il s'agissait d'une cohorte de 4 500 patients de 52 pays qui étaient inéligibles pour les études de phase III (métastases cérébrales, patients âgés, PS > 2) [8]. La dose intensité chez les patients avec MC (93 %) était similaire à celle des patients sans MC (95 %). Il n'y avait pas de différences de toxicité entre les patients avec MC et la population globale de l'étude, le taux de toxicités de grade 3-4 était similaire. Pour ce qui est de la toxicité neurologique, il a été observé une hémorragie intracérébrale de grade 1-2. La survie sans progression (SSP) médiane était de 5,6 mois (IC95% 5,2-6,1) contre 10,9 mois (IC95% 10,3-11,2) pour la population sans MC ; de même, la survie globale était moindre chez les patients avec

MC : 9,2 mois (IC95% 7,8-10,9) contre 18,4 mois (IC95% 17,4-19,2) pour la population globale de l'étude. Ces résultats sont probablement liés au mauvais pronostic des métastases cérébrales dans cette pathologie [9]. Le faible risque apparent d'hémorragie intracérébrale sous sunitinib est corroboré par les résultats d'une étude de phase II présentée à l'ASCO, en 2010, évaluant le sunitinib en continu à une dose de 37,5 mg/j chez 66 patients porteurs de CBNPC avec MC irradiées. La SSP était de 9,4 semaines, en dessous des objectifs de l'étude, mais il n'était noté aucune hémorragie intracérébrale ; des effets secondaires neurologiques étaient notés chez 6 patients (9 %) : épilepsie, ischémie cérébrale, tremblements, auto agressivité. Les auteurs concluaient à l'absence de risque hémorragique sous sunitinib chez les patients porteurs de MC irradiées [10].

D'autres données d'efficacité ont été rapportées de façon parcellaire dans la littérature sans qu'aucune conclusion ne puisse être tirée [11-15]. Une publication a rapporté des modifications de l'imagerie IRM des MC avec majoration de l'œdème péritumoral sous sunitinib et sorafenib pouvant faire suspecter à tort une progression [16]. Une étude de phase II est menée chez les patients atteints de cancer du rein et porteurs de métastases cérébrales non irradiées (NCT00814021).

Sorafenib

Dans une publication ayant étudié 2 515 patients porteurs de cancer du rein ayant bénéficié du sorafenib en ATU, 70 patients étaient porteurs de MC. Une complication hémorragique intracérébrale a été rapportée dans moins de 1 % de l'ensemble des patients ; aucune hémorragie n'a été observée chez les patients porteurs de MC. Le pourcentage de décès en cours d'étude était de 8 % ; ce taux était plus important parmi les patients porteurs de MC (17 %). La survie sans progression et la survie globale étaient de 24 et 50 semaines respectivement dans la population globale de l'étude.

Les données d'efficacité du sorafenib chez les patients porteurs de MC sont rares. Deux cas de réponse partielle, dont une avec réduction de 95 % de la lésion cible intracérébrale, ont été rapportées [17, 18].

Conclusion

Les études à larges effectifs qui se sont intéressées à la tolérance des anti-angiogéniques ne rapportent pas d'augmentation importante du risque d'hémorragie intracérébrale chez les patients porteurs de métastases cérébrales et traités par ces molécules. Chez des patients sélectionnés (bon état général, absence ou faibles symptômes neurologiques), l'utilisation de ces agents semble licite. Les données d'efficacité sont beaucoup plus rares, et il est regrettable qu'aussi peu d'études soient dédiées à ces patients, compte tenu de la fréquence des métastases cérébrales. Il paraît donc important de ne pas restreindre les inclusions, dans les essais thérapeutiques évaluant les anti-angiogéniques, aux patients non porteurs de MC.

Références

1. Carden CP, *et al.* *Neuro Oncol* 2008 ; 10 : 624-30.
2. Besse B, *et al.* *Clin Cancer Res* 2010 ; 16 : 269-78.
3. Socinski MA, *et al.* *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5255-61.
4. Friedman HS, *et al.* *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 4733-40.
5. De Baganca KC, *et al.* *J Neurooncol* 2010 ; 100 : 443-7.
6. Labidi SI, *et al.* *Clin Breast Cancer* 2009 ; 9 : 118-21.
7. Pouessel D, *et al.* *Eur Urol* 2008 ; 53 : 376-81.
8. Gore ME, *et al.* *Cancer* 2011 ; 117 : 501-9.
9. Shuch B, *et al.* *Cancer* 2008 ; 113 : 1641-8.
10. Novello S, *et al.* *ASCO Meeting Abstr* 2010 ; 28 : 7581.
11. Medioni J, *et al.* *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 1282-3.
12. Zeng H, *et al.* *Urol Int* 2009 ; 83 : 482-5.
13. Koutras AK, *et al.* *Anticancer Res* 2007 ; 27 : 4255-7.
14. Thibault F, *et al.* *J Neurooncol* 2008 ; 86 : 243 : 4.
15. Helgason HH, *et al.* *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 152-4.
16. Hill KL, *et al.* *J Neurosurg* 2009 ; 111 : 497-503.
17. Valcamonica F, *et al.* *J Neurooncol* 2009 ; 91 : 47-50.
18. Walid MS, *et al.* *Ger Med Sci* 2009 ; 7 : Doc28.

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

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