

## La thérapie ciblée en oncologie et la pointe de l'iceberg

### Deuxième partie : L'angiogénèse

Sylvie Dansereau, Danielle Ferron

#### Résumé

**Objectif :** Discuter de l'angiogénèse, du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et de ses inhibiteurs dans le traitement de certains cancers. Discuter des médicaments commercialisés au Canada et qui ciblent ces récepteurs.

**Source des données :** Une recherche faite dans Medline, couvrant la période s'étendant jusqu'en décembre 2007.

**Sélection des études et extraction des données :** Nous avons retenu les études de phase III sur les indications reconnues ou acceptées et publiées en entier ou sous forme d'abrégiés.

**Analyse des données :** Deux classes de médicaments sont utilisées présentement pour bloquer l'activation de ces récepteurs : les anticorps monoclonaux, qui agissent sur la partie externe du récepteur cellulaire, et les inhibiteurs de la tyrosine kinase, qui agissent dans la zone intracellulaire.

**Conclusion :** Les études marquantes sur le bevacizumab, le sunitinib et le sorafenib montrent que ces médicaments pourraient jouer un rôle dans la lutte contre la croissance d'un cancer. Cependant, il faudra déterminer comment ils peuvent être utilisés de façon optimale avec ou sans chimiothérapie conventionnelle.

**Mots clés :** facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, angiogénèse, anticorps monoclonaux, inhibiteurs de la tyrosine kinase, thérapie ciblée, bevacizumab, sorafenib, sunitinib

#### Introduction

L'angiogénèse se définit comme étant le processus physiologique complexe de la formation de nouveaux capillaires sanguins à partir des cellules endothéliales de vaisseaux pré-existants. C'est la phase qui conduit à une néovascularisation ou formation de microvaisseaux<sup>1</sup>. Dans le cadre physiologique, ces microvaisseaux vont se différencier en vaisseaux matures : artérioles, capillaires et veinules<sup>2</sup>. L'angiogénèse est nécessaire au développement des tissus de même qu'à leur réparation. Elle est essentielle à la croissance des vaisseaux sanguins durant l'embryogénèse, lors du cycle menstruel et lors de la cicatrisation des plaies<sup>1,3,4</sup>. À l'exception de ces circonstances, elle demeure

un processus relativement latent, car moins de 0,01 % des cellules endothéliales sont actives durant la vie adulte<sup>1</sup>. Dans un contexte pathologique, au contraire, l'angiogénèse est persistante<sup>1</sup>. Elle demeure active, et ce dysfonctionnement est bien identifié dans certaines maladies, telles que l'arthrite rhumatoïde, l'asthme, la cirrhose, la maladie cardiovasculaire, la rétinopathie diabétique<sup>1,4</sup>. Lors de cancers, l'angiogénèse favorise la croissance tumorale et offre, de plus, un accès direct aux cellules tumorales en leur permettant de s'implanter dans un site métastatique différent<sup>1</sup>. Des modèles expérimentaux ont démontré qu'une fois la tumeur néovascularisée, le nombre de cellules tumorales dispersées dans la circulation augmente en proportion de l'accroissement de la néovascularisation<sup>1</sup>. L'hématurie, dans le cancer de la vessie, le méléna, dans le cancer colorectal, et l'hémoptysie, dans le cancer du poumon, proviennent de tumeurs néovascularisées<sup>1</sup>. La taille des tumeurs solides ne peut dépasser 1 à 2 mm en diamètre sans un support vasculaire accru pour la diffusion des nutriments, des facteurs de croissance et de l'oxygène<sup>1,4</sup>. Contrairement à la structure bien organisée des vaisseaux normaux, celle de la néovascularisation tumorale demeure immature. Les vaisseaux sont irréguliers et friables. La densité des microvaisseaux (microvaisseaux par mm<sup>2</sup>) est variable<sup>1</sup>. Le nouveau réseau vasculaire est tortueux, il ne permet pas une bonne pénétration des agents de chimiothérapie. Il est en outre perméable au plasma et aux protéines plasmatiques, et ceci entraîne des variations de pressions interstitielles ayant pour conséquence le développement de zones d'hypoxie et d'acidose au sein de la tumeur. Ces conditions contribuent au développement d'une population cellulaire quiescente et rendent la cellule tumorale relativement résistante aux antinéoplasiques conventionnels, dont le mécanisme d'action vise un développement cellulaire actif<sup>4,5</sup>.

La compréhension du rôle de l'angiogénèse dans le développement de la malignité a généré des recherches ayant pour but une nouvelle approche thérapeutique visant la

---

*Sylvie Dansereau, B. Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre de santé et de services sociaux Haut-Richelieu/Rouville*

*Danielle Ferron, B. Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre de santé et de services sociaux d'Arthabaska-et-de-l'Érable*

cible vasculaire<sup>6</sup>. La reconnaissance des différences constitutionnelles entre le vaisseau tumoral et celles d'un vaisseau normal a permis d'élaborer des stratégies thérapeutiques hautement sélectives<sup>4</sup>. Cette science est bien jeune, puisque ce n'est qu'au milieu des années 1980 qu'on a pu démontrer, par des méthodes génétiques, que la croissance tumorale était dépendante de l'angiogénèse<sup>1</sup>. Le premier facteur de croissance de l'angiogénèse, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ou le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), a été cloné en 1989<sup>3,7</sup>.

## Le VEGF, promoteur de l'angiogénèse

Les cellules endothéliales tapissent l'intérieur des vaisseaux sanguins et sont responsables du tonus vasculaire, de l'extravasation des leucocytes, de l'angiogénèse, de la régulation de la coagulation et du système fibrinolytique<sup>1</sup>. La formation d'un nouveau vaisseau sanguin débute par un signal émis à la suite de la fixation d'un facteur de croissance à son récepteur de surface cellulaire endothéliale. La cellule ainsi activée libère des enzymes, dites protéases, qui dégradent la membrane basale du vaisseau pré-exis-

tant, lui permettant ainsi de migrer, de proliférer dans la matrice interstitielle et de générer une formation tubale, une élongation, un remodelage, puis une maturation du nouveau vaisseau<sup>3,4,8</sup>. L'angiogénèse est hautement contrôlée par de nombreuses molécules et résulte d'un équilibre très strict entre les forces responsables de l'induction et de l'inhibition de l'activité angiogénique<sup>3,6,9</sup>. Nous présentons au tableau I les principaux stimulateurs et inhibiteurs endogènes de l'angiogénèse.

Parmi les promoteurs endogènes de l'angiogénèse, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ou VEGF est un inducteur spécifique de l'angiogénèse<sup>1</sup>. Le VEGF représente une famille de ligands, récepteurs et corécepteurs, qui exercent un effet direct sur l'activation de la cellule endothéliale, sa prolifération, sa migration et sa survie<sup>3,6,10</sup>. Le VEGF-A est le principal représentant et le prototype des ligands. Il a été d'abord nommé facteur de perméabilité vasculaire (VPF) en raison de sa propriété de perméabilité accrue<sup>1,3,11</sup>. Les autres ligands sont les : VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E et le facteur de croissance placentaire (PlGF). Ce sont des glycoprotéines de structure dimérique,

**Tableau I :** Les stimulateurs et inhibiteurs endogènes de l'angiogénèse

Stimulateurs	Année de découverte
<i>Facteur de croissance des fibroblastes basiques (bFGF)</i>	1984
<i>Facteur de croissance des fibroblastes acides (aFGF)</i>	1984
<i>Angiogénine</i>	1985
<i>Facteur de croissance transformant (TGF)<math>\alpha</math></i>	1986
<i>Facteur de croissance transformant (TGF)<math>\beta</math></i>	1986
<i>Facteur de nécrose des tumeurs (TNF)<math>\alpha</math></i>	1987
<i>Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF</i>	1983-89
<i>Facteur de croissance endothéliale dérivé des plaquettes</i>	1989
<i>Facteur stimulant la croissance des colonies granulocytaires</i>	1989
<i>Facteur de croissance placentaire (PlGF)</i>	1991
<i>Interleukine 8</i>	1992
<i>Facteur de croissance des hépatocytes</i>	1993
<i>Angiopoïétine 1</i>	1993
<b>Inhibiteurs</b>	
<i>Interferon <math>\alpha</math></i>	1980
<i>Facteur plaquettaire 4</i>	1982
<i>Fragment de la prolactine</i>	1993
<i>Angiostatine</i>	1994
<i>Protéine liée à la proliférine</i>	1994
<i>Endostatine</i>	1997
<i>Vasostatine</i>	1998
<i>Antithrombine III</i>	1999
<i>Meth-1, Meth-2</i>	1999
<i>Candastatin</i>	2000

Adapté de :

Folkman J. Angiogenèse Dans : Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, rédacteurs. Harrison. Principes de Médecine Interne. 15e éd. Paris: Flammarion Médecine-Sciences. 2002. p. 517-30.

Ellis LM. Tumor angiogenesis. Horizons in cancer therapeutics : from bench to bedside (série en direct) mars 2002; 3(1):4-22. <http://www.meniscus.com/horizons/3-1.pdf> (site visité le 23 juin 2007).

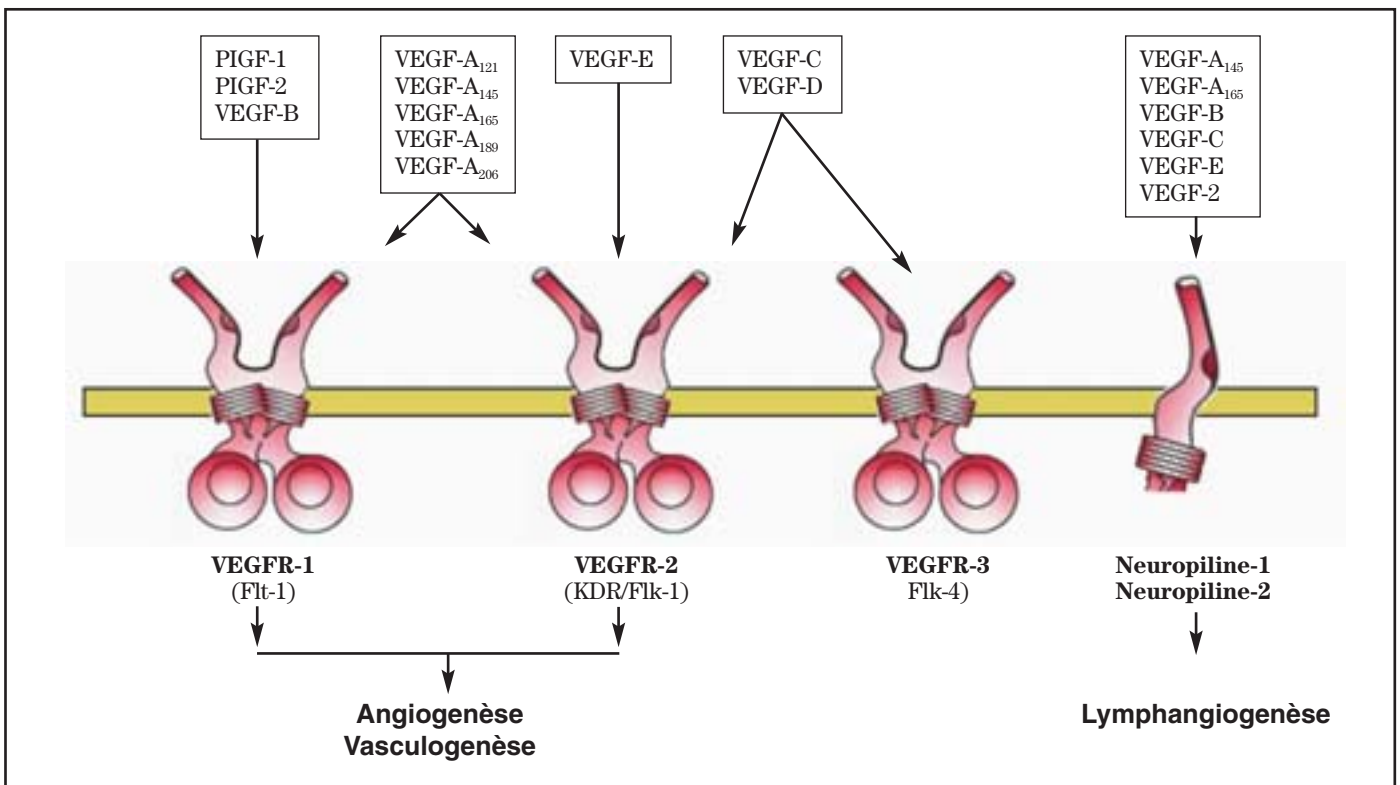
Van Heeckeren WJ, Sanborn SJ, Narayan A, Cooney MM, McCrae KR et coll. Complications from vascular disrupting agents and angiogenesis inhibitors: aberrant control of hemostasis and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2007;14:468-80.

variant entre 32 et 44 kilodaltons<sup>6,9</sup>. Le PlGF comporte 50 % d'homologie avec le VEGF-A et il est principalement exprimé dans le placenta<sup>4</sup>. En plus d'être un agent angiogénique important, le VEGF-A exerce un puissant effet de perméabilité sur les capillaires, puisqu'il est 50 000 fois supérieur à celui de l'histamine<sup>19</sup>. Cette fonction de perméabilité permet la diffusion des protéines pour former le canevas de la matrice interstitielle vers laquelle les cellules endothéliales vont migrer<sup>9</sup>. Dans le contexte pathologique, elle est également responsable de la formation d'ascite et d'œdème<sup>1,10</sup>. Le VEGF-A possède des isoformes. Ce sont des variantes produites par épissage alternatif d'un exon au niveau du gène et dénommées selon leur poids moléculaire : VEGF<sub>121</sub>, VEGF<sub>145</sub>, VEGF<sub>165</sub>, VEGF<sub>183</sub>, VEGF<sub>189</sub>, VEGF<sub>206</sub><sup>3,4,6</sup>. Les VEGF<sub>121</sub> et VEGF<sub>165</sub> sont connus pour avoir une activité biologique plus importante et sont communément exprimés dans plusieurs tumeurs humaines<sup>3,6,11</sup>. Le VEGF est sécrété physiologiquement par une grande variété de cellules et, dans le cas du cancer, par une majorité de tumeurs humaines<sup>1</sup>.

Le récepteur du VEGF est un récepteur catalytique, transmembranaire à activité tyrosine kinase, tout comme le récepteur du facteur de croissance épidermique HER/ErbB<sup>4,6,12</sup>. À l'état inactif, le récepteur existe sous forme de monomère. La liaison d'un ligand induit la dimé-

risation du récepteur, entraînant le déclenchement de l'activité tyrosine kinase de la zone enzymatique interne. La phosphorylation des résidus de tyrosine va générer l'activation de la voie de transduction des signaux ou mécanismes par lesquels l'information reçue à la membrane plasmique est transmise à la machine transcriptionnelle du noyau en lui dictant des fonctions cellulaires spécifiques<sup>4,11,12</sup>. Les récepteurs du VEGF sont au nombre de cinq : le VEGFR-1 ou Flt-1, le VEGFR-2 ou Flk-1 chez la souris et KDR chez l'humain, le VEGFR-3 ou Flt-4. La localisation et la fonction des récepteurs du VEGF varient selon leur type, mais les VEGFR-1 et VEGFR-2 sont présents dans toutes les cellules endothéliales vasculaires à l'exception des cellules endothéliales du cerveau<sup>3,11</sup>. Ils sont également présents sur plusieurs cellules du système hématopoïétique<sup>10,11</sup>. Ils sont impliqués dans la formation de nouveaux vaisseaux, la survie des vaisseaux immatures et la lymphangiogenèse. Le VEGFR-2 possède une forte affinité avec le VEGF-A, et cette voie d'activation est majeure pour le développement de l'angiogenèse, notamment dans les fonctions d'induction de la perméabilité, de survie et de prolifération<sup>9,10</sup>. Le VEGFR-1 se lie aux facteurs VEGF-A, VEGF-B et PlGF et exerce un rôle principalement dans la migration des cellules<sup>9</sup>. Le VEGFR-3 se retrouve surtout dans les cellules endothéliales des vaisseaux lymphatiques et se lie aux facteurs VEGF-C et VEGF-D<sup>4,11</sup>. Deux récep-

**Figure 1 : La famille du VEGF- récepteurs et ligands**



Adapté de:  
 Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005;23:1011-27.  
 Podar K, Anderson KC. The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications. *Blood* 2005;105:1383-94.

teurs n'ayant pas d'activité tyrosine kinase sont inclus dans la famille des récepteurs du VEGF, ce sont les neuropiline-1 (NRP-1) et neuropiline-2 (NRP-2). Ces récepteurs sont présents à la surface des cellules endothéliales et neurologiques<sup>4</sup>. Ils agissent à titre de corécepteurs du VEGF<sup>10</sup>. Les interactions entre les différents facteurs et leurs récepteurs sont nombreuses et s'entrecroisent<sup>3,4</sup>.

## L'angiogenèse et le cancer

Le déséquilibre favorisant une activité angiogénique accrue survient tôt dans la progression tumorale et il est même fréquemment présent dans les stades précancéreux<sup>3</sup>. C'est l'hypoxie qui représente le déclencheur principal de l'activité du VEGF par le biais du facteur inductible par l'hypoxie (HIF-1)<sup>1,4,9,11</sup>. La transformation angiogénique est favorisée par la surexpression de stimulateurs endogènes sécrétés par les tumeurs et leur microenvironnement, lesquels créent des boucles d'activation autocrines et paracrines de même que par la suppression des facteurs régulant négativement l'activité angiogénique. Les dysfonctions moléculaires les plus fréquemment rencontrées sont l'activation de protooncogènes (*les gènes promoteurs de la croissance normale sont appelés protooncogènes et l'activation de ces gènes par mutation ponctuelle, amplification ou dysrégulation les transforment en oncogènes*) ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs<sup>12,13</sup>. Le protooncogène c-src, l'oncogène BCR-ABL, ayant un rôle clé dans la pathogenèse moléculaire de la leucémie myéloïde chronique et les oncogènes mutants H-ras ou K-ras sont associés à la surexpression du VEGF. De même, le dysfonctionnement du gène suppresseur des tumeurs p53 contribue à l'augmentation de l'activité du VEGF<sup>1,3,4,9,12</sup>. Les principaux facteurs de croissance surexprimés dans une grande variété de tumeurs humaines sont : les facteurs de croissance épidermique HER-1/ErbB1 et HER-2/ErbB2, le facteur de croissance basique des fibroblastes (bFGF), le facteur de croissance transformant (TGF), le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et les angiopoïétines. Le PDGF, le facteur le plus étudié, complète les fonctions du VEGF dans la formation de nouveaux vaisseaux. Il est aussi impliqué dans le contrôle de la pression interstitielle tumorale<sup>14</sup>. La croissance des vaisseaux lymphatiques accompagne souvent l'angiogenèse et peut contribuer à la formation de métastases<sup>3</sup>. L'expression accrue du VEGF est présente dans presque tous les types de cancers. Sa surexpression est associée à un mauvais pronostic dans plusieurs cas, tels les carcinomes colorectaux, gastriques et pancréatiques, les cancers du sein, de la prostate, du poumon et le mélanome<sup>3,10</sup>.

Le VEGF exerce également un rôle essentiel dans l'hématopoïèse, en induisant la différenciation de multiples lignées hématopoïétiques<sup>11</sup>. Il inhibe la maturation des cellules dendritiques et il est impliqué dans l'activité de résorption osseuse et la modulation de la réponse immunitaire. La moelle osseuse constitue un microenvironnement hétérogène regroupant des cellules souches hématopoï-

tiques, des cellules endothéliales, des fibroblastes, des macrophages, des lymphocytes T, des ostéoclastes et des ostéoblastes. Le développement des cellules tumorales dans ce milieu implique l'activité de multiples acteurs, tels des facteurs de croissance et des cytokines sécrétés par les cellules tumorales. Le VEGF participe à la pathogenèse des cancers hématologiques, notamment dans les cas de leucémies, de lymphomes et de myélome multiple. Une forte densité de microvaisseaux a été observée dans les ganglions lymphatiques de personnes atteintes de lymphome non hodgkinien et de leucémie lymphoïde chronique à cellules B de même que dans la moelle osseuse d'enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde et d'adultes porteurs de leucémie aiguë myéloïde, de leucémie myéloïde chronique<sup>11</sup>. Dans le cas du myélome multiple, l'activité dysfonctionnelle du VEGF dans la moelle osseuse est associée à une vascularité accrue aux sites d'infiltration par des cellules du myélome, le développement de lésions lytiques et la déficience immunitaire associée à cette pathologie<sup>11</sup>.

## L'inhibition de l'angiogenèse

Plusieurs approches thérapeutiques ont été étudiées afin d'empêcher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à l'intérieur de la tumeur, par l'interruption de certaines étapes essentielles de l'angiogenèse ou par la destruction d'un réseau néovasculaire déjà formé<sup>2</sup>. Les efforts ont été concentrés principalement sur deux stratégies.

### *L'inhibition de l'activité du facteur de croissance*

L'activité du VEGF est inhibée par l'utilisation d'un anticorps neutralisant son influence sur le récepteur. Le premier anticorps monoclonal qui a été étudié à ce titre est le bevacizumab, molécule ciblant le VEGF-A et ses isoformes<sup>4</sup>. Il est administré par voie intraveineuse. Les premières études effectuées avec le bevacizumab administré en monothérapie n'ont démontré aucun impact sur la survie<sup>2</sup>. En fait, la réponse initiale se voulait cytostatique, c'est-à-dire produisant la stabilisation de la maladie. Son utilisation combinée à un régime de chimiothérapie standard devenait alors l'étape logique suivante<sup>4</sup>.

### *L'inhibition de l'activité tyrosine kinase*

Cette stratégie consiste à utiliser de petites molécules capables de traverser la barrière cellulaire pour inhiber l'activité tyrosine kinase intracellulaire<sup>3</sup>. Elle permet de bloquer plusieurs voies de signalisation en même temps. En effet, l'activation du VEGFR-1 et du VEGFR-2 déclenche la signalisation de plusieurs protéines kinases impliquées dans les voies de transduction, telles que : phospholipase C, protéine kinase C, protéine src, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), Ras et protéine à activer GTPase, kinase MAP, la voie Raf-Mek-Erk<sup>12,15</sup>. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase possèdent différents degrés de spécificité relatifs au domaine intracellulaire des récepteurs, la plupart inhibent plus d'un récepteur, dont ceux du facteur basique des fibroblastes (bFGF), du HER/ErbB, du facteur de crois-



sance dérivé des plaquettes (PDGF), les c-kit et Flt3<sup>10</sup>. L'inhibition différentielle de ces voies de signalisation influence leur activité antinéoplasique et leur profil d'effets secondaires<sup>8</sup>. Ajoutons à l'avantage de ces agents, leur facilité d'administration par voie orale<sup>4</sup>.

## Les autres inhibiteurs de l'angiogénèse

Il existe d'autres stratégies thérapeutiques visant l'inhibition directe ou indirecte du VEGF par le biais de divers autres modulateurs de son expression tels : HER-1 et HER-2, COX-2 ou le facteur inductible par l'hypoxie (HIF-1)<sup>10</sup>. Plusieurs molécules sont soumises à des études cliniques de phases I, II ou III : inhibiteurs de facteurs endogènes régularisant négativement l'activité angiogénique, inhibiteurs d'intégrines, inhibiteurs d'enzymes, telles les métalloprotéinases matricielles, agents ciblant la destruction de la vasculature tumorale<sup>15</sup>. Deux autres anticorps monoclonaux ciblent le VEGF-A et ses isoformes : le VEGF-Trap, qui est un hybride soluble de portions des récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 et l'oligonucléotide anti-sense VEGF<sup>15</sup>. Le vatalanib, (PTK787/ZK222584) est un inhibiteur de la tyrosine kinase possédant une activité sur les VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3 et, lorsqu'il est présent à une concentration plus élevée, agit aussi au niveau du PDGFR et du c-kit. Il est présentement à l'étude pour les cancers du sein, du poumon, de la prostate et le myélome multiple<sup>14,15</sup>. Certains antinéoplasiques ont une activité secondaire inhibitrice de l'angiogénèse lorsqu'ils sont administrés à plus faible dose que celle nécessaire pour exercer leur effet cytotoxique. Parmi ces agents, mentionnons les suivants : cyclophosphamide, paclitaxel, doxorubi-

cinine et vincristine. Des études animales ont démontré que leur administration fréquente à une petite dose, exerce un effet inhibiteur de l'angiogénèse. Cette administration est appelée métronomique. Ainsi, parce que les cellules endothéliales ont un cycle de division cellulaire plus lent que les cellules tumorales, l'apoptose endothéliale précède l'apoptose des cellules tumorales lorsque ces agents sont administrés dans une séquence appropriée. Les études ont cependant démontré leur modeste efficacité en termes de survie<sup>16</sup>. Les inhibiteurs du récepteur épidermique humain, dont l'erlotinib et le géfitinib pour le HER-1/ErbB1 et le trastuzumab pour le HER-2/ErbB2, peuvent exercer une activité secondaire inhibitrice de l'angiogénèse. On a démontré que ces agents pouvaient supprimer l'expression du VEGF<sup>16</sup>. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs de la COX-2 ont également démontré, dans certaines études, une activité secondaire inhibitrice de l'angiogénèse. Ceci pourrait être lié à leur interférence dans la production des prostaglandines, secondaire à l'inhibition de la COX-2<sup>3,16,17</sup>. La thalidomide, utilisée dans le traitement du myélome multiple, possède des effets immunomodulateurs, neurologiques, anti-inflammatoires et inhibiteurs de l'angiogénèse<sup>16,17</sup>. Cette activité inhibitrice de l'angiogénèse serait obtenue par la suppression de l'activité du facteur de nécrose tumorale (TNF), du facteur des fibroblastes basique (bFGF) et du VEGF<sup>8,16</sup>.

## Le Bevacizumab

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé, qui cible le VEGF<sup>18</sup>. Santé Canada a approuvé ce médicament en septembre 2005 pour le traitement de première

**Tableau II : Principaux inhibiteurs de l'angiogénèse**

Agent	Cibles moléculaires									Études cliniques Phases...	Toxicités Vasculaires
	TKI	VEGF	VEGFR	PDGFR	Bcr-Abl	C-kit	Flt-3	Raf	Autres		
Bevacizumab		x								I, II, III	Hémorragie Hypertension TEV TEA
Imatinib	x			x	x	x				I, II, III	
Sorafenib	x		x	x		x	x	x		I, II, III	Hémorragie Hypertension
Sunitinib	x		x	x		x	x			I, II, III	Hémorragie Hypertension TEA
Thalidomide		x							x	I, II, III	TEV
Vatalanib (PTK787)	x		x	x		x				I, II, III	Hypertension AVC TEV
VEGF-Trap		x								I	

AVC : accident vasculaire cérébral ; Bcr-Abl : oncogène BCR-ABL ; C-Kit : récepteur C-Kit ; Flt-3 : récepteur Flt-3 ; PDGFR : récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes ; Ras : voie Ras ; TEA : thromboembolie artérielle ; TEV : thromboembolie veineuse ; TKI : inhibiteur tyrosine kinase ; VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ; VEGFR : récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

Adapté de :

Van Heeckeren WJ, Sanborn SJ, Narayan A, Cooney MM, McCrae KR et coll. Complications from vascular disrupting agents and angiogenesis inhibitors : aberrant control of hemostasis and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2007;14:468-80.

Homsi J, Daud AI. Spectrum of activity and mechanism of action of VEGF/PDGF inhibitors. *Cancer Control* 2007;14:285-94.

intention du cancer métastatique du côlon ou du rectum en association avec une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. En octobre 2007, la Régie de l'assurance maladie du Québec a ajouté le bevacizumab à la liste de médicaments des établissements.

Le tableau III présente les résultats des principaux essais cliniques de phase III avec le bevacizumab, dont il sera maintenant question.

### 1. Le bevacizumab en première intention dans le cancer métastatique du côlon ou du rectum

Une étude clé (AVF 2107) de phase III a d'abord réparti des patients dans trois groupes dans un rapport 1:1:1. Un premier groupe recevait une chimiothérapie IFL (irinotecan, fluorouracile et leucovorin une fois par semaine pendant quatre semaines) avec un placebo selon des cycles de six semaines. Un deuxième groupe recevait une chimio-

**Tableau III : Essais cliniques sélectionnés de phase III avec le bevacizumab dans certains cancers**

Auteur principal	Essai clinique	Protocole et dose de bevacizumab en mg/kg	Nombre (patients)	Taux de réponse (RC et RP) en % [IC 95 %]	SSP médiane en mois	Survie médiane en mois [IC 95 %]
Hurwitz <sup>19</sup>	AVF 2107	IFL	411	34,8	6,2	15,6 [14,3-17,0]
		IFL + BEV 5	402	44,8 p=0,004	10,6 RRI :0,54, p<0,001	20,3 [18,5-24,2] RRI :0,66, p<0,001
Hurwitz <sup>20</sup>	AVF 2107 (sous-étude)	IFL	100	37,0	6,8	15,1
		Roswell Park + BEV 5	110	40,0 p=0,66	8,8 RRI:0,86, p=0,42	18,3 RRI : 0,82, p=0,25
Saltz <sup>21</sup> (abrégé + présentation orale)	NO16966	XELOX ou FOLFOX4	701	38	8,0	19,9
		XELOX + BEV 7,5 ou FOLFOX4 + BEV 5	699	38	9,4 RRI :0,83, p=0,0023	21,3 RRI :0,89, p=0,0769
Hochster <sup>22</sup> (abrégé)	TREE-1	FOLFOX c. bFOL c, CapeOx	147	41 c. 20 c. 27	8,7 c. 6,9 c. 5,9	19,2 c. 17,9 c. 17,2
	TREE-2	FOLFOX + BEV c. bFOL + BEV c. CapeOx + BEV	213	52 c. 39 c. 46	9,9 c. 8,3 c. 10,3	26,0 c. 20,7 c. 27,0
* DÉM						
Fuchs <sup>23</sup>	BICC-C	FOLFIRI + BEV 5	57	57,9	11,2	NA
		mIFL + BEV 7,5	60	53,3 NS	8,3 p=0,28	19,2 p=0,007
Giantonio <sup>24</sup>	E3200	FOLFOX4	291	8,6	4,7	10,8
		FOLFOX4 + BEV 10	286	22,7 p<0,0001	7,3 RRI: 0,61, p<0,0001	12,9 RRI:0,75, p=0,0011
		BEV 10	243	3,3	2,7	10,2
Sandler <sup>25</sup>	E4599	TAX-CP	444	15	4,5	10,3
		TAX-CP + BEV 15	434	35 p<0,001	6,2 RRI: 0,66, p<0,001	12,3 RRI: 0,79, p=0,003
Manegold <sup>26</sup> (abrégé + présentation orale)	AVAIL (BO17704)	GEM.P	347	20	6,1	NA
		GEM-P + BEV 7,5	345	34 p<0,0001	6,7 (RRI: 0,75)	NA
		GEM-P + BEV 15	351	30 p=0,0017	6,5 (RRI: 0,82)	NA
Miller <sup>27</sup>	AVF 2119	Capécitabine	230	9,1 [5,4-12,9]	4,17	14,5
		Capécitabine + BEV 15	232	19,8 [14,7-25,0] p=0,001	4,86 RRI : 0,98: p=0,857	15,1 NS
Miller <sup>28</sup>	E2100	TAX	354	21,2	5,9	25,2
		TAX + BEV 10	368	36,9 p<0,001	11,8 RRI: 0,60; p<0,001	26,7 RRI: 0,88; p=0,16
Escudier <sup>29</sup>	AVOREN (BO17705E)	IFN	322	13	5,4	19,8
		IFN + BEV 10	327	31 p<0,0001	10,2 RRI: 0,63; p=0,0001	NA
Kindler <sup>31</sup> (abrégé + présentation orale)	CALGB 80303	GEM	300	10	4,7 [3,9-5,8]	6,1 [5,0-7,1]
		GEM + BEV 10	302	11	4,9 [4,4-5,8] RRI: 1,0; p=0,99	5,8 [5,0-6,7] RRI: 1,03; p=0,78

BEV : bevacizumab; bFOL : bolus de fluorouracile, oxaliplatine, leucovorin; CapeOX : capécitabine, oxaliplatine; DEM : délai avant l'évolution de la maladie; FOLFIRI : leucovorin, irinotecan, fluorouracile; FOLFOX : leucovorin, fluorouracile, oxaliplatine; GEM : gemcitabine; GEM-P : gemcitabine, cisplatine; IFL : irinotecan, fluorouracile, leucovorin; IFN : interféron; IC : intervalle de confiance à 95%; mIFL : IFLmodifié; NA : non atteinte; NR : non rapporté; NS : non significatif; P : cisplatine; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; RRI : rapport des risques instantanés; SSP : survie sans progression; TAX-CP : paclitaxel, carboplatine; XELOX : capecitabine, leucovorin, oxaliplatine.

\* : DÉM (plutôt que SSP).

thérapie IFL avec une dose de 5 mg/kg de bevacizumab toutes les deux semaines selon des cycles de six semaines. Le troisième groupe recevait une chimiothérapie à base de fluorouracile et de leucovorin (protocole Roswell Park une fois par semaine pendant six semaines) selon des cycles de huit semaines avec une dose de 5 mg/kg de bevacizumab toutes les deux semaines. Le principal critère d'évaluation de l'étude était la survie globale des patients, et les critères secondaires étaient la survie sans progression de la maladie, le taux et la durée de réponse, l'innocuité et la qualité de vie<sup>19</sup>.

L'inclusion de patients dans le groupe 5-FU, comportant leucovorin et bevacizumab, a été interrompue quand un comité de surveillance indépendant, à la suite d'une analyse planifiée, a établi l'innocuité de l'irinotécan associé au bevacizumab. L'étude clé AVF 2107 s'est alors poursuivie avec une randomisation dans un rapport 1:1 (IFL avec placebo contre IFL avec bevacizumab). Les données du groupe fluorouracile-leucovorin (protocole Roswell Park) avec bevacizumab ont été comparées au groupe IFL avec placebo et publiées séparément<sup>20</sup>.

L'étude de phase III, XELOX-1/NO16966, présentée sous forme d'abrégié au congrès de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) en 2007, a montré une augmentation de la survie des patients sans progression de la maladie lorsque le bevacizumab était ajouté à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine<sup>21</sup>. Les patients recevaient une chimiothérapie XELOX (oxaliplatine par voie intraveineuse le jour 1 avec de la capécitabine par voie orale deux fois par jour pendant 14 jours) ou une chimiothérapie FOLFOX4 (acide folinique, fluorouracile et oxaliplatine).

L'étude TREE-1 (*Three Regimens of Eloxatin Evaluation-1*) avait comparé trois protocoles différents contenant de l'oxaliplatine (mFOLFOX6 ou bFOL ou CapeOx). Par la suite, l'étude de phase III, TREE-2, présentée sous forme d'abrégié au congrès annuel de l'ASCO en 2006, a montré les résultats de l'ajout de bevacizumab 5 mg/kg à ces mêmes protocoles. Le principal critère d'évaluation de l'essai TREE-2 était les toxicités de grade 3 ou 4 durant les 12 premières semaines. Certains effets indésirables, comme l'hypertension, les perforations gastro-intestinales et les complications de la cicatrisation des plaies, sont survenus plus souvent dans l'essai TREE-2 que dans l'essai TREE-1. Le tableau III présente une comparaison historique des deux cohortes, TREE-1 et TREE-2 quant aux critères secondaires, qui étaient le taux de réponse globale, le délai précédant l'évolution de la maladie et la survie globale<sup>22</sup>.

D'abord conçue pour comparer l'innocuité et l'efficacité de trois schémas différents d'administration de l'irinotécan (FOLFIRI, mIFL et CapeIRI), l'étude BICC-C (*Bolus Infusion Capecitabine Camptosar with Celebrex*) a par la suite été amendée après l'approbation du bevacizumab par la FDA<sup>23</sup>. Le critère principal était la survie sans progression de la maladie tandis que les critères secondaires étaient la survie globale des patients, le taux de réponse et

la toxicité. Notons que le tableau III présente les résultats obtenus après que l'étude a été amendée.

## **2. Le bevacizumab en deuxième intention dans le cancer métastatique du côlon ou du rectum**

Une étude de phase III, E3200, a réparti en trois groupes des patients qui avaient reçu, en première intention, une chimiothérapie à base d'irinotécan et d'une fluoropyrimidine. Un groupe de patients recevait une chimiothérapie FOLFOX4 toutes les deux semaines ; un deuxième groupe recevait une chimiothérapie FOLFOX4 avec le bevacizumab dosé à 10 mg/kg toutes les deux semaines ; un troisième groupe recevait une dose de 10 mg/kg de bevacizumab toutes les deux semaines. Le principal critère d'évaluation était la survie globale et les critères secondaires, la survie sans progression de la maladie, le taux de réponse et la toxicité<sup>24</sup>.

## **3. Le bevacizumab dans certains autres types de cancer**

Le bevacizumab a été étudié dans plusieurs autres types de cancer. Le tableau III contient certaines études marquantes. Le bevacizumab a été approuvé par l'Union européenne pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) de type non squameux, du cancer du sein métastatique et de l'adénocarcinome rénal métastatique. Aux États-Unis, le bevacizumab est également approuvé depuis octobre 2006 pour le traitement du CPNPC de type non squameux et depuis février 2008, pour le traitement du cancer du sein métastatique.

### **3a. Cancer du poumon non à petites cellules**

L'étude E4599 a montré une amélioration de la survie globale, le principal critère d'évaluation, de même qu'une amélioration de la survie sans progression de la maladie, un des critères secondaires<sup>25</sup>. Dans cette étude, un groupe de patients souffrant d'un CPNPC recevait une chimiothérapie à base de carboplatine et de paclitaxel toutes les trois semaines tandis qu'un autre groupe recevait en plus une dose de 15 mg/kg de bevacizumab.

Les résultats de l'étude AVAIL (*Avastin in lung cancer*) ont été présentés au congrès de l'ASCO en 2007 mais n'ont pas encore été publiés. L'étude était constituée de patients atteints d'un CPNPC de type non squameux, qui n'avaient pas reçu de traitement auparavant. Les patients recevaient une chimiothérapie de cisplatine et de gemcitabine toutes les trois semaines avec une dose de bevacizumab de 7,5 mg/kg ou de 15 mg/kg ou encore un placebo. Le principal critère d'évaluation était la survie des patients sans progression de la maladie et les critères secondaires, la survie globale, le taux de réponse et l'innocuité<sup>26</sup>.

### **3b. Cancer du sein**

Dans le traitement de deuxième ou de troisième intention du cancer du sein métastatique, l'étude AVF 2119 com-

paraît un groupe de patientes recevant une dose quotidienne de 2500 mg/m<sup>2</sup> de capécitabine pendant 14 jours selon des cycles de 21 jours à un autre groupe de patientes recevant une dose de 15 mg/kg de bevacizumab le jour 1 en plus de la capécitabine, qui leur était administrée pendant 14 jours. Les principaux critères d'évaluation étaient la survie sans progression de la maladie, évaluée par un comité indépendant, et l'innocuité du traitement combiné. Les critères secondaires comportaient la survie sans progression de la maladie selon l'évaluation des investigateurs, le taux de réponse et la durée de la réponse déterminés par un comité indépendant ainsi que par les investigateurs. La qualité de vie et la survie des patientes faisaient également partie des critères secondaires d'évaluation. L'ajout de bevacizumab n'a pas apporté de différence quant au taux de survie sans progression de la maladie<sup>27</sup>.

Dans l'étude E2100, une étude ouverte avec randomisation des patientes, le bevacizumab était utilisé en traitement de première intention du cancer du sein métastatique. Un groupe de patientes recevait le paclitaxel les jours 1, 8 et 15 selon des cycles de 28 jours alors qu'un autre groupe recevait en plus une dose de 10 mg/kg de bevacizumab les jours 1 et 15. Le principal critère d'évaluation était la survie des patientes sans progression de la maladie tandis que les critères secondaires étaient le taux de réponse, la toxicité, la survie globale et la qualité de vie. L'ajout de bevacizumab a montré une différence statistiquement significative pour ce qui est de la survie des patientes sans progression de la maladie. Cependant, il n'y avait pas de différence statistiquement significative quant à leur survie globale<sup>28</sup>.

### **3c. Cancer du rein**

L'étude AVOREN comparait un groupe de patients recevant neuf millions d'unités d'interféron alfa-2a trois fois par semaine à un groupe recevant en plus une dose de 10 mg/kg de bevacizumab toutes les deux semaines<sup>29</sup>. Le critère principal était la survie globale des patients tandis que les critères secondaires étaient la survie sans progression de la maladie, le taux de réponse et l'innocuité. Des résultats préliminaires ont été publiés à la suite de l'analyse finale des données de survie sans progression de la maladie. Les résultats finals quant à la survie globale seront publiés lorsque le nombre prédéterminé de décès aura été atteint. On a noté une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression de la maladie pour le groupe recevant le bevacizumab en plus de l'interféron<sup>29</sup>. Une étude américaine en cours (CALGB 90206) présente le même devis mais utilise plutôt l'interféron alfa-2b<sup>30</sup>.

### **3d. Cancer du pancréas**

L'étude CALGB 80303, réalisée sur des patients ayant un cancer avancé du pancréas, comparait un groupe contrôle qui recevait 1000 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabine les jours 1, 8 et 15 toutes les quatre semaines à un groupe expérimental qui recevait en plus de 10 mg/kg de bevacizumab les jours 1

et 15. L'étude, dont le critère principal était la survie globale, s'est révélée négative en ce qui concerne la survie globale des patients et leur survie sans progression de la maladie<sup>31</sup>.

## **Le sunitinib**

Le sunitinib (SU11248) est un médicament administré par voie orale, qui inhibe plusieurs récepteurs de kinases : VEGFR, PDGFR, c-KIT, Flt-3<sup>34</sup>.

### ***Le sunitinib dans les tumeurs stromales gastro-intestinales***

Ce médicament a d'abord été approuvé en mai 2006 par Santé Canada pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales de patients ne répondant pas à l'imatinib en raison de résistance ou d'intolérance, en fonction du temps écoulé avant la reprise évolutive du cancer<sup>32</sup>. Le sunitinib fait partie de la liste de médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec.

Une étude de phase III multicentrique, contrôlée avec placebo et à répartition aléatoire, a été menée auprès de 312 patients, dont la maladie avait progressé pendant un traitement à l'imatinib. Les patients ont été randomisés en deux groupes dans un rapport 2:1 pour recevoir soit un placebo, soit du sunitinib dosé à 50 mg par jour pendant quatre semaines suivies de deux semaines de repos. Le délai précédant l'évolution de la maladie était de 27,3 semaines (intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) 16,0-32,1 semaines) dans le groupe sunitinib (n=207) contre 6,4 semaines (IC 95 % 4,4-10,0 semaines ; rapport des risques instantanés (RRI) 0,33 ; IC 95 % 0,23-0,47, p<0,0001) dans le groupe placebo (n=105)<sup>33</sup>.

### ***Le sunitinib dans l'adénocarcinome rénal métastatique***

En août 2006, Santé Canada a émis une autorisation de mise en marché sous conditions du sunitinib pour le traitement de l'adénocarcinome rénal métastatique à cellules claires, en cas d'échec au traitement à base de cytokines ou pour les patients considérés comme probablement intolérants au traitement de première intention.

Lors d'une étude de phase II, on a administré le sunitinib à 63 patients selon des cycles de six semaines à des doses de 50 mg par jour pendant quatre semaines suivies de deux semaines de repos. Quarante pour cent des patients ont eu une réponse partielle (IC 95 % 28-53 %) tandis que 27 % ont obtenu une stabilisation de la maladie pendant au moins trois mois. La médiane de survie sans progression de la maladie était de 8,7 mois<sup>34</sup>.

Une seconde étude de phase II ouverte et multicentrique a évalué 106 patients. Selon des évaluateurs indépendants, une réponse partielle a été obtenue chez 34 % d'entre eux (IC 95 % 25-44 %) alors que 29 % des patients ont vu une



stabilisation de la maladie pendant au moins trois mois. La médiane de survie sans progression de la maladie était de 8,3 mois (IC 95 % 7,8-14,5 mois)<sup>35</sup>.

Une étude multicentrique de phase III à répartition aléatoire a comparé le sunitinib dosé à 50 mg par jour pendant quatre semaines, toutes les six semaines, avec de l'interféron alfa-2a dosé à neuf millions d'unités par voie sous-cutanée trois fois par semaine. Les chercheurs avaient planifié trois analyses à des périodes déterminées et ont publié les résultats de leur deuxième analyse. Parmi les 335 patients évalués par un comité indépendant et ayant reçu le sunitinib, 31 % ont obtenu une réponse objective (IC 95 % 26-36 %) alors que 6 % (IC 95 % 4-9 %,  $p < 0,001$ ) des 327 patients du groupe ayant reçu l'interféron alfa-2a ont obtenu une réponse objective. La médiane de survie sans progression de la maladie a été de 11 mois (IC 95 % 10-12 mois) et de cinq mois (IC 95 % 4-6 mois) respectivement dans le groupe sunitinib et dans le groupe interféron alfa-2a. Cela correspond à un RRI de 0,42 (IC 95 % 0,32-0,54,  $p < 0,001$ ). La médiane de survie globale n'avait pas encore été atteinte au moment de la publication de ces résultats<sup>36</sup>.

## Le sorafenib

Le sorafenib (BAY43-9006) est un médicament administré par voie orale, qui inhibe plusieurs kinases impliquées dans la croissance tumorale et l'angiogénèse, dont le VEGFR, PDGFR, c-Kit, Flt3, c-RAF et B-RAF<sup>14</sup>.

### *Le sorafenib dans l'adénocarcinome rénal (à cellules claires) localement avancé ou métastatique*

En juillet 2006, Santé Canada a émis un avis de conformité sous conditions pour le traitement de l'adénocarcinome rénal à cellules claires, localement avancé ou métastatique, quand un traitement par une cytokine a échoué ou ne convient pas<sup>37</sup>. Toutefois, l'inscription du sorafenib sur la liste de médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec a été refusée en juin 2007.

Une étude multicentrique de phase II (étude 100391) avec répartition aléatoire et arrêt du médicament a été menée auprès de 202 patients. Pendant une période de 12 semaines, tous les patients recevaient le sorafenib dosé à 400 mg deux fois par jour. Après cette période de 12 semaines, on a procédé à l'évaluation de la tumeur. Les patients dont la tumeur avait régressé de moins de 25 % étaient répartis en deux groupes : le premier, constitué de 32 patients, a continué de recevoir le sorafenib pendant une période supplémentaire de 12 semaines tandis que le deuxième groupe, formé de 33 patients, recevait un placebo pendant ce temps. Douze semaines après la répartition aléatoire, il n'y avait pas eu de progression de la maladie chez 50 % des patients ayant pris le sorafenib et chez 18 % des patients ayant pris le placebo ( $p = 0,0077$ ). La médiane de survie sans progression de la maladie était de 24 semaines et de 6 semaines ( $p = 0,0087$ ) respectivement pour le groupe avec sorafenib et le groupe avec placebo<sup>38</sup>.

Le devis d'étude avec arrêt du médicament a pour but d'identifier l'activité d'un traitement, définie comme une stabilisation de la maladie ou une inhibition de la croissance, dans le groupe expérimental par rapport au groupe témoin. On vise à produire un groupe plus homogène de patients, soit ceux qui sont plus susceptibles de retirer un bienfait du traitement si ce bienfait existe. On obtient également une puissance statistique supérieure avec un plus petit nombre de patients<sup>38,39</sup>.

L'étude de phase III TARGETs (*Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial*) (étude 11213) est une étude multicentrique à double insu contrôlée par placebo et à répartition aléatoire. Les patients devaient avoir reçu en première intention un traitement systémique. Le principal critère d'évaluation était la survie globale des patients et le critère secondaire était leur survie sans progression de la maladie. Lors de la première analyse provisoire, le RRI pour le décès était de 0,72 (IC 95 % 0,54-0,94,  $p = 0,02$ ) dans le groupe de patients qui recevaient le sorafenib comparativement à ceux à qui on administrait un placebo. La médiane de survie globale était de 14,7 mois pour le groupe recevant un placebo, mais elle n'a pas été atteinte par le groupe prenant du sorafenib<sup>40</sup>.

### *Le sorafenib dans le carcinome hépatocellulaire*

Le sorafenib a également été étudié dans le carcinome hépatocellulaire. L'étude SHARP (*Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol*) a été présentée en abrégé au congrès de l'ASCO en 2007<sup>41</sup>. Le principal critère était la survie globale des patients, et le délai précédant l'évolution de la maladie était un des critères secondaires. La survie globale des patients du groupe placebo ( $n = 303$ ) a été de 7,9 mois et de 10,7 mois pour les patients ( $n = 299$ ) qui recevaient deux fois par jour le sorafenib dosé à 400 mg (RRI : 0,69, IC 95 % 0,55-0,87,  $p = 0,0006$ ). Le délai précédant l'évolution de la maladie était respectivement de 2,8 mois et de 5,5 mois pour les patients avec placebo et avec sorafenib (RRI : 0,58, IC 95 % 0,45-0,74,  $p = 0,000007$ ).

La Commission européenne a accordé le statut de médicament orphelin au sorafenib pour le traitement du carcinome hépatocellulaire<sup>42</sup>. Le FDA a aussi approuvé récemment le sorafenib pour cette indication<sup>43</sup>.

### *Le sorafenib dans le mélanome*

Dans le traitement du mélanome, l'essai PRISM (*Phase III Randomized Placebo Controlled Study of Sorafenib in Repeated Cycles of 21 Days in Combination with Paclitaxel/Carboplatin Chemotherapy in Subjects with Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma*) avait pour critère principal de vérifier si l'ajout de sorafenib à une chimiothérapie à base de carboplatine et de paclitaxel augmentait la survie sans progression de la maladie comme traitement de deuxième intention des patients ayant un mélanome avancé. Les résultats ont été présen-

tés en abrégé au congrès de l'ASCO en 2007. La médiane de survie sans progression de la maladie était de 17,9 semaines (IC 99 % 11,3-22,9) parmi les patients du groupe témoin (n=135) et de 17,4 semaines (IC 99 % 11,9-23,1) parmi les patients du groupe expérimental (n=135) (RRI : 0,906, p=0,492). On a conclu que le sorafenib n'augmentait pas la survie sans progression de la maladie des patients qui avaient été traités auparavant avec de la dacarbazine ou du témozolomide. L'essai clinique ECOG E2603 est en cours selon le même devis de traitement mais en première intention<sup>44</sup>.

### Stratégies futures et conclusion

Plusieurs études cliniques ont tenté de démontrer l'avantage théorique de combiner deux stratégies dans le but d'obtenir une synergie : inhibiteur du VEGF avec inhibiteur du HER/ErbB ou avec chimiothérapie ou avec radiation<sup>10,16</sup>. L'objectif consiste à améliorer la réponse mais surtout à prévenir une résistance, car l'inhibition de la voie du VEGF est un processus complexe. Le blocage d'une voie d'activation peut favoriser l'activation d'autres voies parallèles. On a ainsi observé la reprise d'une croissance cellulaire tumorale après une période de suppression chronique apparente de la fonction du VEGF/VEGFR<sup>10</sup>. De plus, les populations cellulaires tumorales sont hétérogènes. Certaines, stimulées par un environnement hypoxique, peuvent répondre à l'inhibition du VEGF alors que d'autres seront intrinsèquement résistantes<sup>10</sup>. Tout ceci ouvre la voie au développement de stratégies innovatrices. Mais il reste à établir comment seront traitées les délicates questions de l'évaluation de la réponse, la détermination de marqueurs pour mieux sélectionner les patients, les séquences optimales d'administration et la gestion des toxicités dans un contexte où ces stratégies appartiennent à un traitement chronique et non curatif du cancer. Enfin, il faudra apprendre à conjuguer avantages et gestion des coûts imputés à notre système de santé par l'ajout de ces nouvelles stratégies thérapeutiques<sup>16</sup>.

Nous avons présenté les principaux éléments et mécanismes qui définissent l'angiogenèse physiologique et pathologique. Nous avons décrit les principales molécules qui sont utilisées dans nos cliniques pour cette approche thérapeutique du cancer. L'avancée de nos connaissances en biologie moléculaire et les développements de la biotechnologie élargiront les champs d'application de cette thérapie ciblée. Autrement dit, aujourd'hui, nous regardons avancer lentement vers nous... la pointe de l'iceberg.

Pour toute correspondance :

Sylvie Dansereau

Département de pharmacie

Centre de santé et de services sociaux

Haut-Richelieu/Rouville

920, boul. du Séminaire

St-Jean-sur-Richelieu (Québec) J3A 1B7

Téléphone : 450 359-5000, poste 3215

Courriel : sylvie\_dansereau@ssss.gouv.qc.ca

Danielle Ferron

CSSS Arthabaska-Érable

5, rue des Hospitalières

Victoriaville (Québec) G6P 6N2

Téléphone : 819 357-6044

Courriel : danielle\_ferron@ssss.gouv.qc.ca

### Abstract

**Objective:** To discuss angiogenesis and various inhibitors of vascular endothelial growth factor used in the treatment of certain cancers. To discuss drugs available in Canada that target these receptors.

**Data source:** A Medline search was done, covering the period up to December, 2007.

**Study selection and data extraction:** Phase III studies were retained on the basis of accepted or recognized indications, whether they were published in their entirety or under abstract form.

**Data analysis:** Two classes of drugs are currently used to block the activation of these receptors: monoclonal antibodies, which act on the external part of the cellular receptor; and tyrosine kinase inhibitors, which act intracellularly.

**Conclusion:** Key studies involving bevacizumab, sunitinib, and sorafenib show that these drugs can have an important role in limiting the growth of a cancer. However, their optimal use with or without conventional chemotherapy must be determined.

**Key words:** vascular endothelial growth factor, angiogenesis, monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors, targeted therapy, bevacizumab, sorafenib, sunitinib.

## Références

1. Folkman J. Angiogenèse Dans : Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, rédacteurs. Harrison. Principes de Médecine Interne. 15<sup>e</sup> éd. Paris: Flammarion Médecine-Sciences 2002:517-30.
2. Jain RK. Antiangiogenic therapy for cancer: current and emerging concepts. *Oncology (Williston Park)*. 2005;19(suppl 3):7-16.
3. Bergsland EK. Vascular endothelial growth factor as a therapeutic target in cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2004;61(suppl 5):S4-S20.
4. Ellis LM. The biology of VEGF and tumor angiogenesis. Horizons in cancer therapeutics: from bench to bedside (série en direct) décembre 2004;5(2):4-10. <http://www.meniscus.com/horizons/5-2.pdf> (site visité le 7 avril 2007).
5. Siemann DW. Vascular targeting agents. Horizons in cancer therapeutics: from bench to bedside (série en direct) novembre 2002;3(2):4-15. <http://www.meniscus.com/horizons/3-2.pdf> (site visité le 23 juin 2007).
6. Steward WP. Inhibitors of angiogenesis: current status of clinical development. Horizons in cancer therapeutics: from bench to bedside (série en direct) décembre 2004; 5(2):11-21. <http://www.meniscus.com/horizons/5-2.pdf> (site visité le 7 avril 2007).
7. Samer A, Ameet RK. Angiogenesis in lymphoproliferative disorders: a therapeutic target? *Curr Opin Hematol* 2005;12:279-83.
8. Van Heeckeren WJ, Sanborn SJ, Narayan A, Cooney MM, McCrae KR et coll. Complications from vascular disrupting agents and angiogenesis inhibitors: aberrant control of hemostasis and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2007;14:468-80.
9. Ellis LM. Tumor angiogenesis. Horizons in cancer therapeutics: from bench to bedside (série en direct) mars 2002; 3(1):4-22. <http://www.meniscus.com/horizons/3-1.pdf> (site visité le 23 juin 2007).
10. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005;23:1011-27.
11. Podar K, Anderson KC. The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications. *Blood* 2005;105:1383-94.
12. Fenton RG, Longo DL. Biologie cellulaire du cancer Dans : Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, rédacteurs. Harrison. Principes de Médecine Interne 15<sup>e</sup> éd. Paris: Flammarion Médecine-Sciences. 2002 :509-17.
13. Collins FS, Trent JM. Génétique des cancers. Dans : Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, rédacteurs. Harrison. Principes de Médecine Interne. 15<sup>e</sup> éd. Paris: Flammarion Médecine-Sciences. 2002:503-9.
14. Homsí J, Daud AI. Spectrum of activity and mechanism of action of VEGF/PDGF inhibitors. *Cancer Control* 2007;14:285-94.
15. Lenz HJ. Antiangiogenic agents in cancer therapy. *Oncology (Williston Park)* 2005;19(suppl 3):17-25.
16. Scappaticci FA. Mechanisms and future directions for angiogenesis-based cancer therapies. *J Clin Oncol* 2002;20:3906-27.
17. Gasparini G, Longo R, Fanelli M, Teicher BA. Combination of antiangiogenic therapy with other anticancer therapies : results, challenges, and open questions. *J Clin Oncol* 2005;23:1295-1311.
18. Hoffmann-La Roche Limitée. Monographie d'Avastin MD (bevacizumab). Mississauga, Ontario. Janvier 2008.
19. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et coll. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
20. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E et coll. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3502-8.
21. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figuer A, Wong R et coll. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX 4: updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer (Abstract). *J Clin Oncol* 2007;25(suppl 18):4028.
22. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Hainsworth JD, Hedrick EE, Childs BH. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): final analysis of the TREE-study (Abstract). *J Clin Oncol* 2006;24(suppl 18):3510.
23. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbiicki R, Ganju V, Jeffery M et coll. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-86.
24. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR et coll. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX-4) for previously treated metastatic colorectal cancer : results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
25. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A et coll. Paclitaxel- carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
26. Manegold C, von Pawel J, Zatlouk P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V et coll. Randomised, double-blind multicentre phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC):BO17704 (Abstract). *J Clin Oncol* 2007;25(suppl 18):7514.
27. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L et coll. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:792-9.
28. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA et coll. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666-76.
29. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C et coll. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-11.
30. Rini BI, Halabi S, Taylor J, Small EJ, Schilsky RL. Cancer and Leukemia Group B 90206: a randomized phase III trial of interferon-alpha or interferon-alpha plus anti-vascular endothelial growth factor antibody (bevacizumab) in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:2584-6.
31. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, Oraefo E, Schrag D, Hurwitz H et coll. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine plus bevacizumab versus gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: a preliminary analysis of CALGB 80303 (Abstract). *J Clin Oncol* 2007;25(suppl 18): 4508.
32. Pfizer Canada Inc. Monographie de Sutent MD (sunitinib). Kirkland, Québec. Août 2006.
33. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J et coll. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329-38.
34. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA et coll. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16-24.
35. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR et coll. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516-24.
36. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O et coll. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
37. Bayer Inc. Monographie de Nexavar MD (sorafenib). Toronto, Ontario. Juillet 2006.
38. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL et coll. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2505-12.
39. Rosner GL, Stadler W, Ratain MJ. Randomized discontinuation design: application to cytostatic antineoplastic agents. *J Clin Oncol* 2002;20:4478-84.
40. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M et coll. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-34.
41. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Raoul J, Zeuzem S et coll. Results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial) (Abstract). *J Clin Oncol* 2007;25(suppl 18):1.
42. Rapport européen public d'évaluation (EPAR) NEXAVAR. [En ligne] <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/nexavar/H-690-fr1.pdf> (site visité le 21 décembre 2007).
43. FDA approves Nexavar for patients with inoperable liver cancer. [En ligne] <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01748.html> (site visité le 6 mars 2008).
44. Agarwala SS, Keilholz U, Hogg D, Robert C, Hersey P, Eggermont A et coll. Randomized phase III study of paclitaxel plus carboplatin with or without sorafenib as second-line treatment in patients with advanced melanoma (Abstract). *J Clin Oncol* 2007;25(suppl 18):8510.