

COMMUNICATION

Thérapie ciblée des glioblastomes : bilan et perspectives

MOTS-CLÉS : THÉRAPIE MOLÉCULAIRE CIBLÉE. GLIOBLASTOME

Targeted therapy in glioblastoma: update and perspectives.

KEY-WORDS: MOLECULAR TARGETED THERAPY. GLIOBLASTOMA

Ahmed IDBAIH^{1, 2, 3, 4, 5}, Alberto DURAN-PEÑA⁵, Agusti ALENTORN^{1, 2, 3, 4, 5}

Ahmed Idbah déclare des conflits d'intérêt avec IntselChimos (Financement de travaux de recherche), Beta-Innov (Financement de travaux de recherche), Carthera (Financement de travaux de recherche), Hoffmann-La Roche (Financement de congrès), Novartis (Honoraires pour conférence), La Lettre du Cancérologue (Honoraires pour participation au bureau éditorial).

Alberto Duran-Peña et Agusti Alentorn ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

RÉSUMÉ

Les glioblastomes sont les tumeurs cérébrales primitives malignes les plus fréquentes chez l'adulte. Malgré des traitements lourds (i.e. chirurgie aussi maximale que possible, radiothérapie et chimiothérapie cytotoxique), le pronostic des patients souffrant de glioblastome reste sombre avec une médiane de survie globale inférieure à 2 ans. Des traitements plus efficaces et mieux tolérés sont donc nécessaires. Ces dernières années ont été marquées des avancées majeures dans la caractérisation moléculaire des cancers grâce notamment aux techniques de biologie moléculaire haut débit. Parallèlement à ces progrès biologiques, des progrès pharmacologiques ont également été réalisés avec le développement de thérapies moléculaires ciblées ou médicaments de précision ou médicaments intelligents ciblant les altérations moléculaires présentes dans les cellules cancéreuses et absentes dans les cellules normales de l'organisme. Ces thérapies moléculaires ciblées, plus efficaces et moins toxi-

¹ Inserm, U 1127, F-75013, Paris.

² CNRS, UMR 7225, F-75013, Paris.

³ Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR S 1127, F-75013, Paris.

⁴ Institut du Cerveau et de la Moëlle épinière, ICM, 47, Bd de l'Hôpital, F-75013, Paris.

⁵ AP-HP, Hôpitaux Universitaires La Pitié-Salpêtrière, Service de Neurologie 2-Mazarin, 47, Bd de l'Hôpital, F-75013, Paris.

Tirés à part : Docteur Ahmed IDBAIH, même adresse

Article reçu le 31 janvier 2016

ques, ont d'ores et déjà révolutionné le pronostic de plusieurs cancers systémiques (e.g. mélanome, cancer bronchopulmonaire). Sur les bases de nos connaissances de la biologie moléculaires des glioblastomes, ces thérapies moléculaires ciblées apparaissent également prometteuses en neuro-oncologie. Les médicaments anti-angiogéniques sont les thérapies moléculaires ciblées les plus avancées dans leur évaluation avec des résultats prometteurs chez les patients souffrant d'un glioblastome en récurrence. Les autres thérapies moléculaires ciblées sont en cours d'évaluation préclinique ou clinique. Comme dans plusieurs cancers systémiques, les thérapies moléculaires ciblées vont très vraisemblablement trouver leur place rapidement dans l'arsenal thérapeutique dirigé contre les glioblastomes pour améliorer la survie et la qualité de vie des patients souffrant de ce type tumoral.

SUMMARY

Glioblastoma is the most common primary malignant brain tumor in adults. Despite very intensive treatments (i.e. maximal safe surgery, radiotherapy and cytotoxic chemotherapy), the prognosis of glioblastoma patients remains dismal with a median overall survival below 2 years. More effective and better tolerated treatments are needed. Over the last years, major advances have been accomplished in the molecular characterization of glioblastoma mainly thanks to high throughput molecular biology techniques. In parallel to these biological advances, pharmacological progresses have been made with the development of molecular targeted therapies or precision medicine or smart drugs targeting these molecular alterations detected in cancer cells but absent in normal cells of the body. These targeted molecular therapies, more effective and less toxic, have already revolutionized the prognosis of several systemic cancers (e.g., melanoma, lung cancer). On the basis of our knowledge of glioblastoma molecular biology, these molecular targeted therapies also appear promising in glioblastomas. Anti-angiogenic drugs are the most advanced molecular targeted therapies in their evaluation. Promising results were observed in recurrent glioblastoma patients. Other molecular targeted therapies are currently under preclinical or clinical evaluations. Similarly, to several systemic cancers, molecular targeted therapies will most likely find quickly their place in the therapeutic arsenal directed against glioblastomas to improve survival and quality of life of patients suffering from this cancer type.

INTRODUCTION

Les glioblastomes sont les tumeurs cérébrales primitives malignes les plus fréquentes et les plus graves chez l'adulte. En effet, environ 1 000 à 2 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année en France [1]. Sur le plan histologique, les glioblastomes sont caractérisés par des cellules tumorales de phénotype plutôt astrocytaire peu différenciées, une densité cellulaire élevée, la présence de zones de nécrose, la présence de figures mitotiques, et la présence d'une néo-angiogénèse floride [2]. Sur les examens neuroradiologiques et notamment l'imagerie par résonance magnétique cérébrale, les glioblastomes apparaissent généralement comme de volumineuses lésions uniques prenant le contraste de manière hétérogène en périphérique

avec un hyposignal central (correspondant à de la nécrose) sur les séquences pondérées en T1, et un hypersignal périlésionnel sur les séquences pondérées en T2 (correspondant à l'œdème vasogénique).

Le traitement standard actuel des patients, jeunes (*i.e.* ≤ 70 ans) et autonomes (*i.e.* Karnofsky performance status ≥ 70 %), souffrant d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué repose sur la chirurgie aussi large que possible, la radiochimiothérapie concomitante et la chimiothérapie adjuvante [3]. Chez les sujets plus âgés, le traitement repose sur la radiothérapie seule [4]. L'agent de chimiothérapie cytotoxique utilisé est le temozolomide, un agent alkylant administré le plus souvent par voie orale [3]. Malgré de ces traitements lourds et contraignants, non dénués d'effets indésirables, le pronostic des patients souffrant de glioblastome est très réservé avec une survie globale médiane de l'ordre de 14,6 mois [5]. Les facteurs pronostiques principaux sont l'âge et le degré d'autonomie. À la récurrence, le pronostic des patients souffrant de glioblastome est encore plus réservé avec un traitement standard moins bien standardisé [6].

Les traitements oncologiques conventionnels (*i.e.* chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie cytotoxique) sont donc insuffisants avec une efficacité limitée et une toxicité non négligeable. En effet, le caractère diffus et infiltrant des glioblastomes limite l'efficacité des traitements focaux (*i.e.* radiothérapie et chirurgie). Les mécanismes moléculaires de résistance aux traitements anti-tumoraux développés par les cellules glioblastomateuses réduisent l'efficacité des traitements anti-cancéreux dans cette indication [7]. La barrière hématoencéphalique est également un obstacle à la pénétration intratumorale et à l'efficacité des chimiothérapies cytotoxiques [8]. Enfin, la chimiothérapie cytotoxique non sélective et touchant toutes les cellules à division rapide de l'organisme (notamment les cellules cancéreuses et les cellules hématologiques) a de nombreux effets indésirables.

Compte tenu de ces limites thérapeutiques, la biologie moléculaire s'est intéressée à identifier les fonctions cellulaires et les protéines impliquées dans la glioblastomagenèse pour les cibler spécifiquement et préserver les cellules normales avec des thérapies innovantes. Ces thérapies moléculaires ciblées ou molécules intelligentes ou médicament de précision sont donc théoriquement plus efficaces et moins toxiques compte tenu de leur spécificité pour les cellules tumorales. Ces médicaments ont déjà transformé le pronostic de plusieurs cancers systémiques comme le mélanome ou le cancer bronchopulmonaire et suscitent donc beaucoup d'espoirs pour le traitement des patients souffrant de glioblastome.

BIOLOGIE DES GLIOBLASTOMES ET THÉRAPIES MOLÉCULAIRES CIBLÉES, INTELLIGENTES OU DE PRÉCISION

Le cancer et les glioblastomes sont caractérisés par plusieurs anomalies fonctionnelles favorisant leur croissance :

- (i) l'abondance de signaux pro-prolifératifs,
- (ii) l'échappement aux signaux anti-prolifératifs,
- (iii) l'échappement au système immunitaire,
- (iv) l'immortalité répliquative,
- (v) l'inflammation,
- (vi) la grande capacité invasive et migratoire,
- (vii) une néo-angiogénèse floride,
- (viii) une instabilité génomique,
- (ix) un échappement aux mécanismes de mort cellulaire, et
- (x) des anomalies du métabolisme [9].

Les anti-angiogéniques

L'angiogénèse est un mécanisme clé impliqué dans la glioblastomagenèse. En effet, lorsque la masse tumorale atteint deux millimètres, elle doit développer des néo-vaisseaux pour s'alimenter principalement en oxygène et en nutriments et poursuivre sa croissance. En effet, à partir de cette taille, la diffusion passive de l'oxygène et des nutriments devient insuffisante [10]. Ce mécanisme est appelé la commutation angiogénique. En réponse à l'hypoxie, plusieurs voies de signalisation moléculaires intracellulaires vont être impliquées dans la mise en place du néo-réseau vasculaire tumoral :

- (i) la voie du facteur de croissance vasculo-endothélial — VEGF, *Vascular endothelial growth factor* —,
- (ii) la voie des angiopoïétines,
- (iii) la voie du facteur de croissance dérivé des plaquettes — PDGF, *Platelet-derived growth factor* — et,
- (iv) la voie des intégrines.

L'activation de ces voies de signalisation est sous le contrôle du facteur de transcription HIF1-alpha (*hypoxia inducible factor 1, alpha subunit*) induit par l'hypoxie [11].

Le médicament anti-angiogénique le plus avancé dans son évaluation pour le traitement des patients souffrant d'un glioblastome est le bevacizumab. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le facteur de croissance VEGF-A. Il a montré son intérêt chez les patients souffrant d'un cancer du côlon métastatique dès 2004 [12]. Chez les patients souffrant d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué, le bevacizumab, en combinaison avec le traitement standard, augmente la survie sans progression sans influencer sur la survie globale [13, 14]. Son impact sur la qualité de vie et les fonctions cognitives est débattu. Compte tenu de ces résultats, le bevacizumab n'a pas obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication par l'agence européenne du médicament (*European Medicine Agency*). En revanche, le bevacizumab en combinaison avec la lomustine, semble apporter un bénéfice, en terme de survie globale, aux patients souffrant d'un glioblastome en première récurrence après le traitement standard de première ligne [15]. Un essai de phase III est actuellement en cours pour tester cette hypothèse.

Les inhibiteurs de la voie des récepteurs à activité tyrosine kinase

La voie des récepteurs à activité tyrosine kinase et les voies de signalisation intracellulaires d'aval sont activées dans de nombreux cancers. Dans les mélanomes par exemple la voie Ras-MAPK (*Rat sarcoma viral oncogene homolog-Mitogen-activated protein kinase*), en aval des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase, est fréquemment activée via des mutations du gène *BRAF* (B-Raf proto-oncogene), une serine thréonine kinase cytosolique. Le vemurafenib est un inhibiteur de BRAF. Il a permis de transformer le pronostic des patients souffrant de mélanome métastatique porteur d'une mutation du gène *BRAF* [16].

Dans les glioblastomes, la voie des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase est activée dans la très grande majorité des cas par des mécanismes génétiques variés [17]. En effet, il peut s'agir d'amplification portant sur les gènes *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*) ou *PDGFRA* (*platelet derived growth factor receptor alpha*), de mutation ponctuelle portant sur les gènes *PI3K* (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase*) ou *NF1* (*neurofibromin 1*), et/ou de délétion homozygote portant sur les gènes *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog*) ou *NF1*. Les inhibiteurs de la voie des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase donnent encore des résultats en deçà des espérances dans le traitement des patients souffrant de glioblastome. Néanmoins, des résultats intéressants commencent à être rapportés comme les inhibiteurs de MET chez les patients souffrant de glioblastome avec une amplification de *MET* (*MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase*) [18].

Les immunothérapies

Les cellules tumorales sont des cellules anormales physiologiquement éliminées de l'organisme par le système immunitaire du patient. Pour échapper au système immunitaire du patient et assurer leur survie les cellules tumorales mettent en place des stratégies de camouflage. En effet, via l'expression de certaines protéines de surface, elles échappent à l'immunosurveillance et au système immunitaire dans sa globalité [19].

En effet, les cellules glioblastomateuses expriment à leur membrane PD-L1 (*Programmed Death-Ligand 1*) [20]. PD-1 (Programmed Death 1), est une protéine membranaire, présente à la surface des lymphocytes. Schématiquement, la liaison de PD-1, avec PD-L1, inhibe les lymphocytes aboutissant à un échappement des cellules tumorales au système immunitaire [21].

Plusieurs anticorps monoclonaux anti-PD-1, le pembrolizumab et le nivolumab par exemple, ont amélioré le pronostic des patients souffrant de cancer systémique comme le cancer bronchique, le mélanome ou le cancer du côlon [22]. Dans les glioblastomes, ces anticorps sont en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques.

D'autres immunothérapies dont les approches vaccinales sont également en cours dans le traitement des glioblastomes. En effet, il existe dans environ 20 % des

glioblastomes nouvellement diagnostiqués une mutation particulière dite EGFR- ν III (EGFR variant III) du gène *EGFR*. Cette mutation est assez spécifique des glioblastomes. Elle n'est pas retrouvée dans les cellules normales de l'organisme et elle est exceptionnellement détectée dans les cancers systémiques. Le rindopepimut, est un vaccin peptidique. Administré par voie sous-cutanée, il permet au patient de développer une immunité anti-tumorale anti-EGFR ν III. Les premiers résultats d'un essai clinique de phase II sont extrêmement prometteurs [23]. Cet essai est actuellement complété par un essai clinique de phase III.

CONCLUSIONS

Les thérapies moléculaires ciblées ou médicaments intelligents ou médicaments de précision, visant une molécule ou une fonction cellulaire dérégulée dans les cellules cancéreuses, ont transformé le pronostic des patients souffrant de cancers systémiques. Sur les bases de nos connaissances de la biologie des glioblastomes, ces médicaments suscitent beaucoup d'espoirs également en neuro-oncologie. Ils sont pour la plupart en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques dédiés aux patients souffrant de glioblastome avec des résultats qui devraient être disponibles prochainement.

RÉFÉRENCES

- [1] Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Figarella-Branger D, Hugues D, Palusseau L, et al. French brain tumor data bank: methodology and first results on 10,000 cases. *J Neurooncol.* 2007 Sep;84(2):189-99.
- [2] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol (Berl).* 2007 Aug;114(2):97-109.
- [3] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):987-96.
- [4] Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 2007 Apr 12; 356(15):1527-35.
- [5] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009 May; 10(5):459-66.
- [6] Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma-are we there yet? *Neuro-Oncol.* 2013 Jan;15(1):4-27.
- [7] Johannessen T-CA, Bjerkvig R. Molecular mechanisms of temozolomide resistance in glioblastoma multiforme. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012 May;12(5):635-42.

- [8] Oberoi RK, Parrish KE, Sio TT, Mittapalli RK, Elmquist WF, Sarkaria JN. Strategies to improve delivery of anticancer drugs across the blood-brain barrier to treat glioblastoma. *Neuro-Oncol.* 2016 Jan;18(1):27-36.
- [9] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4; 144(5):646-74.
- [10] Faivre S, Demetri G, Sargent W, Raymond E. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Nat Rev Drug Discov.* 2007 Sep;6(9):734-45.
- [11] Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci.* 2007 Aug;8(8):610-22.
- [12] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
- [13] Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20; 370(8):709-22.
- [14] Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20;370(8):699-708.
- [15] Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AME, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MCJ, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Aug;15(9):943-53.
- [16] Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 26; 363(9):809-19.
- [17] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature.* 2008 Oct 23;455(7216):1061-8.
- [18] Chi AS, Batchelor TT, Kwak EL, Clark JW, Wang DL, Wilner KD, et al. Rapid radiographic and clinical improvement after treatment of a MET-amplified recurrent glioblastoma with a mesenchymal-epithelial transition inhibitor. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012 Jan 20;30(3):e30-3.
- [19] Kroemer G, Senovilla L, Galluzzi L, André F, Zitvogel L. Natural and therapy-induced immunosurveillance in breast cancer. *Nat Med.* 2015 Oct;21(10):1128-38.
- [20] Nduom EK, Wei J, Yaghi NK, Huang N, Kong L-Y, Gabrusiewicz K, et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma. *Neuro-Oncol.* 2016 Feb;18(2):195-205.
- [21] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015 Jun 10;33(17):1974-82.
- [22] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu W-J, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jun 28; 366(26):2455-65.
- [23] Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, Aldape KD, Friedman AH, Friedman HS, et al. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010 Nov 1;28(31):4722-9.

