

# Impact d'un traitement par inhibiteur de l'angiotensine 2, dans la prise en charge du glioblastome

Gouard Januel, R. Ursu, A. Alkhafaji, A. Marantidou, J. Doridam, C. Belin, C. Levy-Piedbois,  
A. Carpentier.

Service de neurologie, Hôpital Avicenne  
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) & Université Paris 13

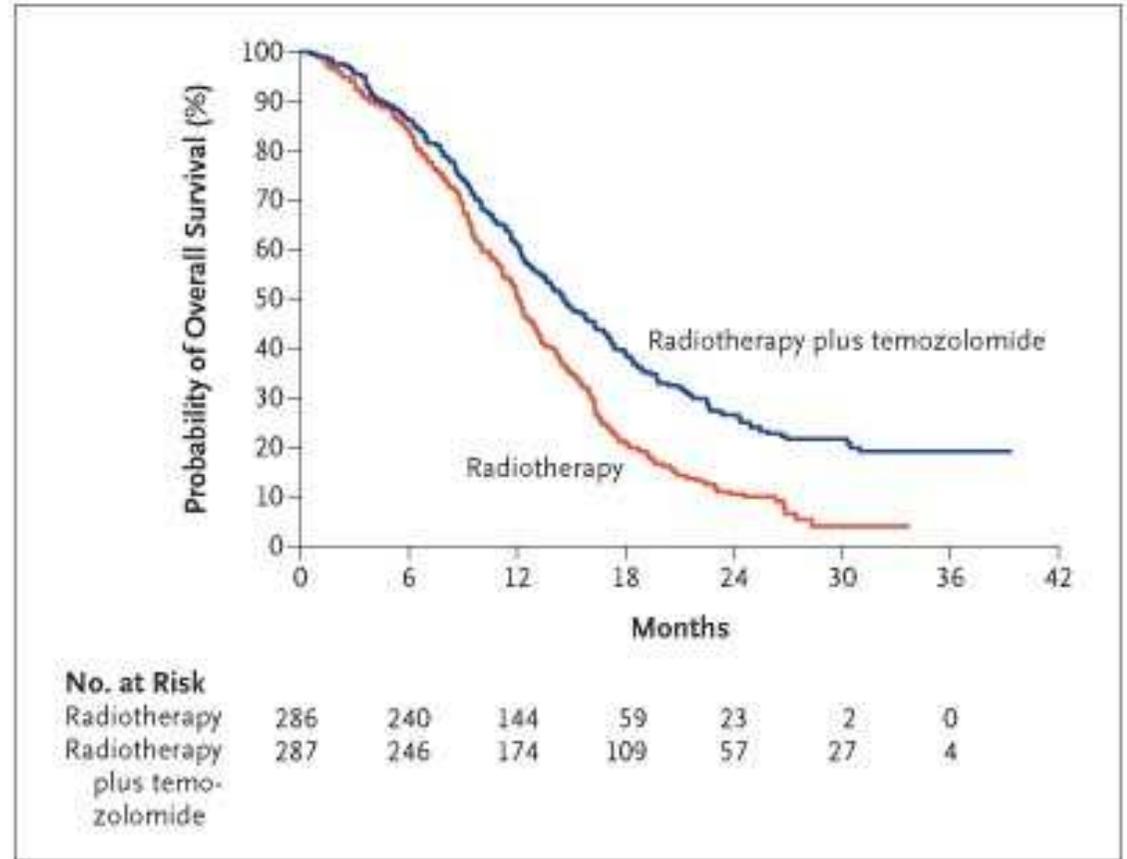


# Contexte

Glioblastome : pronostic  
sombre : survie globale 15 mois

Traitement actuel :

Chirurgie + radiothérapie +  
chimiothérapie (Temozolomide)



Stupp et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005

# Angiotensine 2

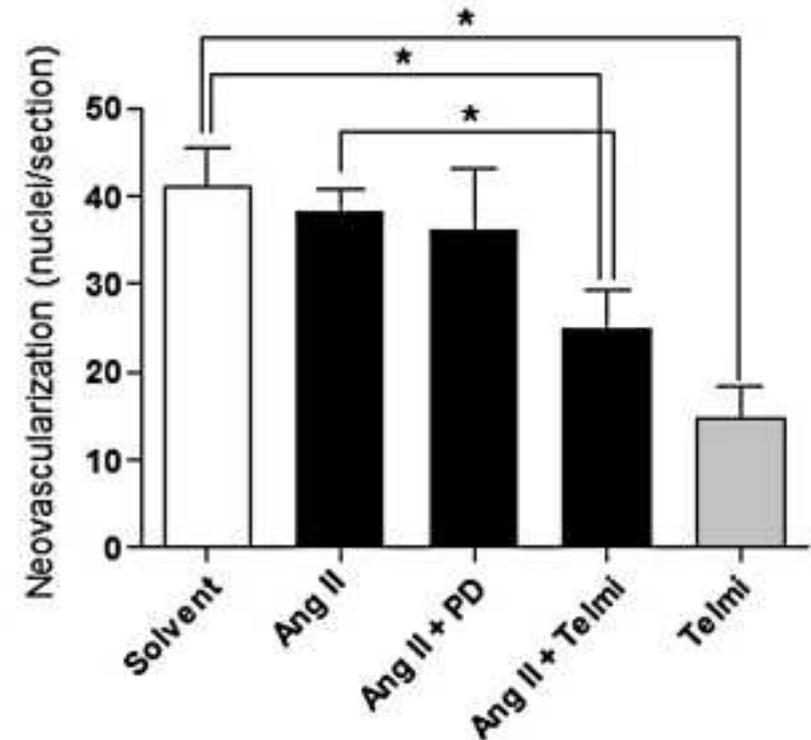
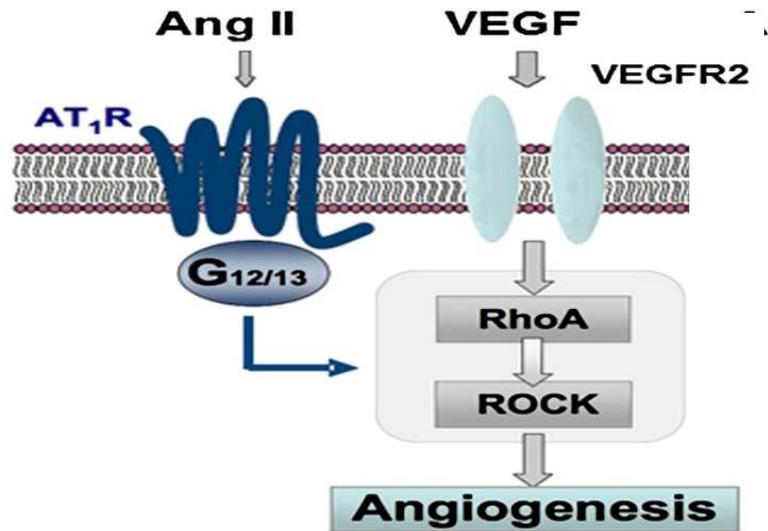
- Angiotensine 2 : rôle de maintien de la tension artérielle
  - ARA2 et IEC utilisés comme TTT anti hypertenseurs
- Angiotensine 2: impliquée dans la croissance et la néo-angiogenèse dans de nombreux modèles de cancer in vitro

Fujita et al. Blockade of angiotensin AT1a receptor signaling reduces tumor growth, angiogenesis, and metastasis. *Biochem Biophys Res Commun* 2002

Egami et al. Role of host angiotensin II type 1 receptor in tumor angiogenesis and growth. *J Clin Invest* 2003.

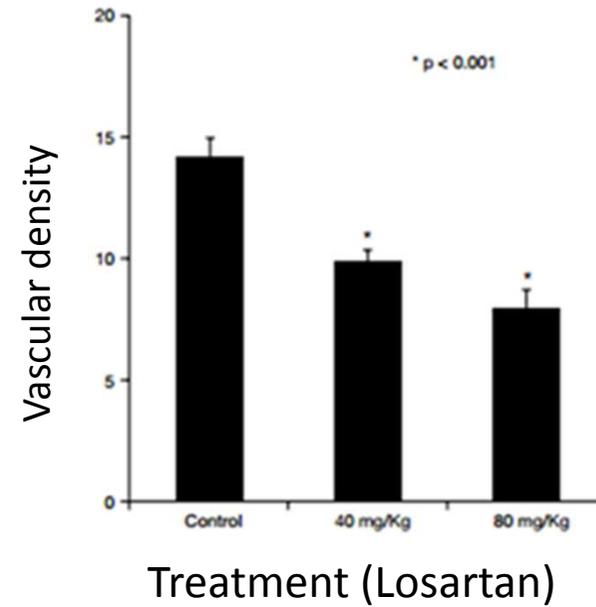
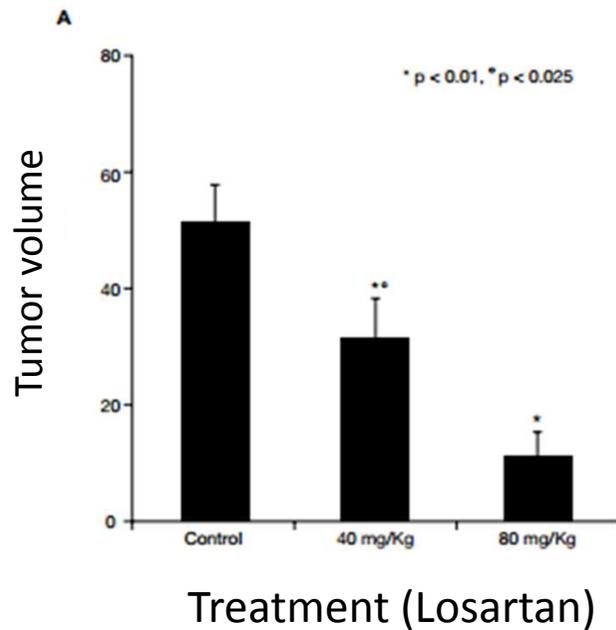
Suganuma et al. Functional expression of the angiotensin II type 1 receptor in human ovarian carcinoma cells and its blockade therapy resulting in suppression of tumor invasion, angiogenesis, and peritoneal dissemination. *Cancer Res* 2005

# Angiotensine 2 et prolifération vasculaire



Telmi= inhib AT1R; PD = inhib AT2R

# Impact du Losartan sur le Glioblastome (in vivo, modèle animal)



Rivera et al. AT1 receptor is present in glioma cells; its blockage reduces the growth of rat glioma. *Br J Cancer*

# Objectif

Dans le glioblastome, déterminer si les inhibiteurs de l'angiotensine 2 ont une incidence sur:

- la survie globale
- l'indépendance fonctionnelle

# Patients et méthodes

- Etude rétrospective:
  - 81 patients avec glioblastome
  - traités par chirurgie (ou biopsie) puis radiothérapie et chimiothérapie
  - à l'hôpital Avicenne entre 2009 et 2012
- Nature du traitement anti hypertenseur
  - patients traités par inhibiteur de l'angiotensine 2
  - patients non traités ou autres traitements

## →Analyse

- survie globale depuis la chirurgie
- indépendance fonctionnelle (indice de Karnofsky)
- besoin en corticoïdes

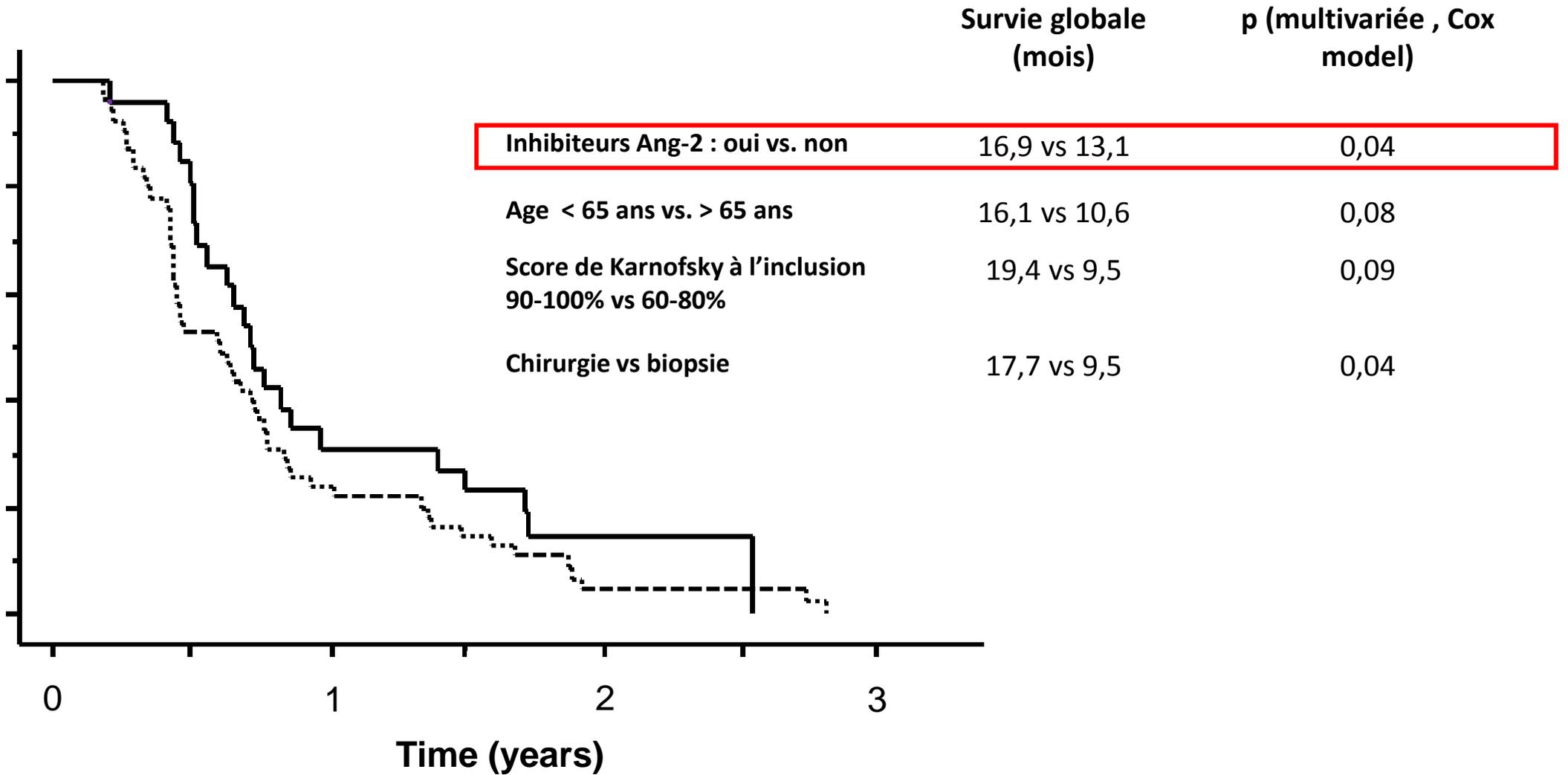
# Caractéristiques des patients inclus

---

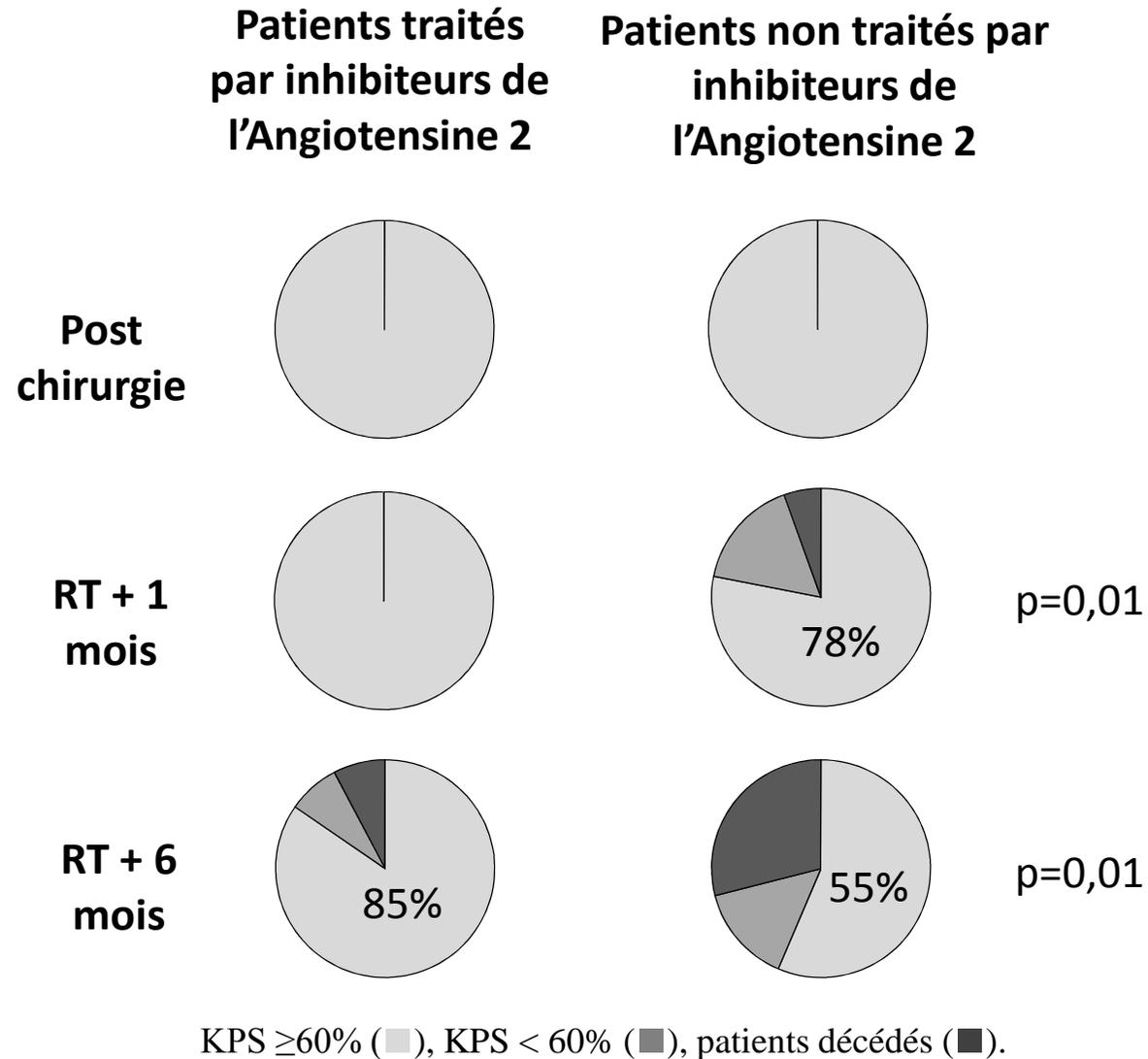
	<b>Ttt par inhib. Ang-II</b>	<b>Pas de ttt par inhib. Ang-II</b>
	<b>n=26</b>	<b>n=55</b>
Age moyen (+/- DS)	65 +/-10	63 +/-9
Homme /Femme	58%/42%	58% /42%
Type de traitement chirurgical		
- ablation simple	8 (31%)	20 (36%)
- résection partielle ou complète	18 (69%)	35 (64%)
Performance de Karnofsky au début de la radiothérapie		
- 100 %	14 (54%)	32 (58%)
- 80%	12 (46%)	23 (42%)

---

# Survie globale



# Indépendance fonctionnelle



# Besoins en corticoïdes

	<b>Dose prednisolone en mg/j, un mois après la fin de la radiothérapie</b>	p (multivarié)
<b>Inhibiteurs de l'angiotensine 2 : OUI ou NON</b>	16 ± 4 vs. 32 ± 4	p=0.005
<b>Indice de Karnofsky : 60-80% ou 90-100%</b>	19 +/-4 vs. 38 +/-5	p=0.02
<b>Chirurgie ou biopsie</b>	19 +/-3 vs. 42 +/-6	p=0.06

# Discussion

- Inhibiteurs de l'angiotensine 2 : rôle dans d'autres cancers :
  - Poumon (petites cellules avancé)
  - Œsophage (épidermoïde)
  - Estomac (localement avancé)
  - Pancréas (localement avancé)

Wilop et al . *J Cancer Res Clin Oncol* 2009.

Nakai et al. *Br J Cancer* 2010.

Kim et al. *Oncology* 2012.

Chen et al. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Sys* 2014

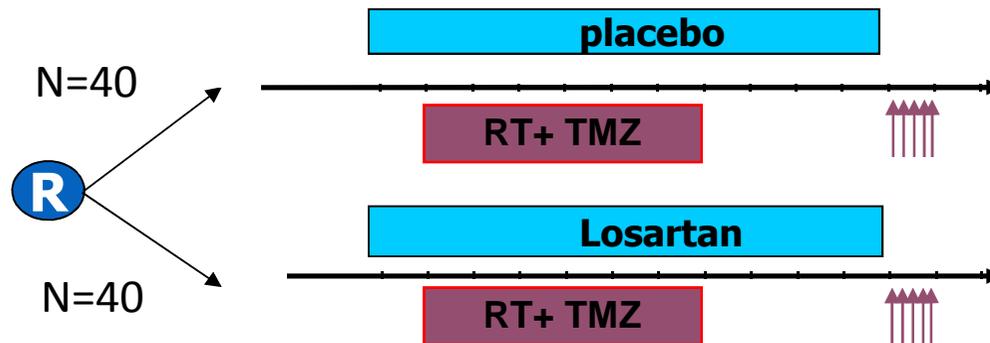
# Discussion

- Mécanismes:
  - Effets anti angiogénique
  - Effets anti prolifératifs
  - Effet radioprotecteur ?

# Conclusion

Les inhibiteurs de l'angiotensine 2 semble avoir un impact positif sur la survie et l'indépendance fonctionnelle du glioblastome.

Essai ASTER:  
Radiothérapie + TMZ +/- Losartan dans les GBM de novo  
(PHRC 2012)

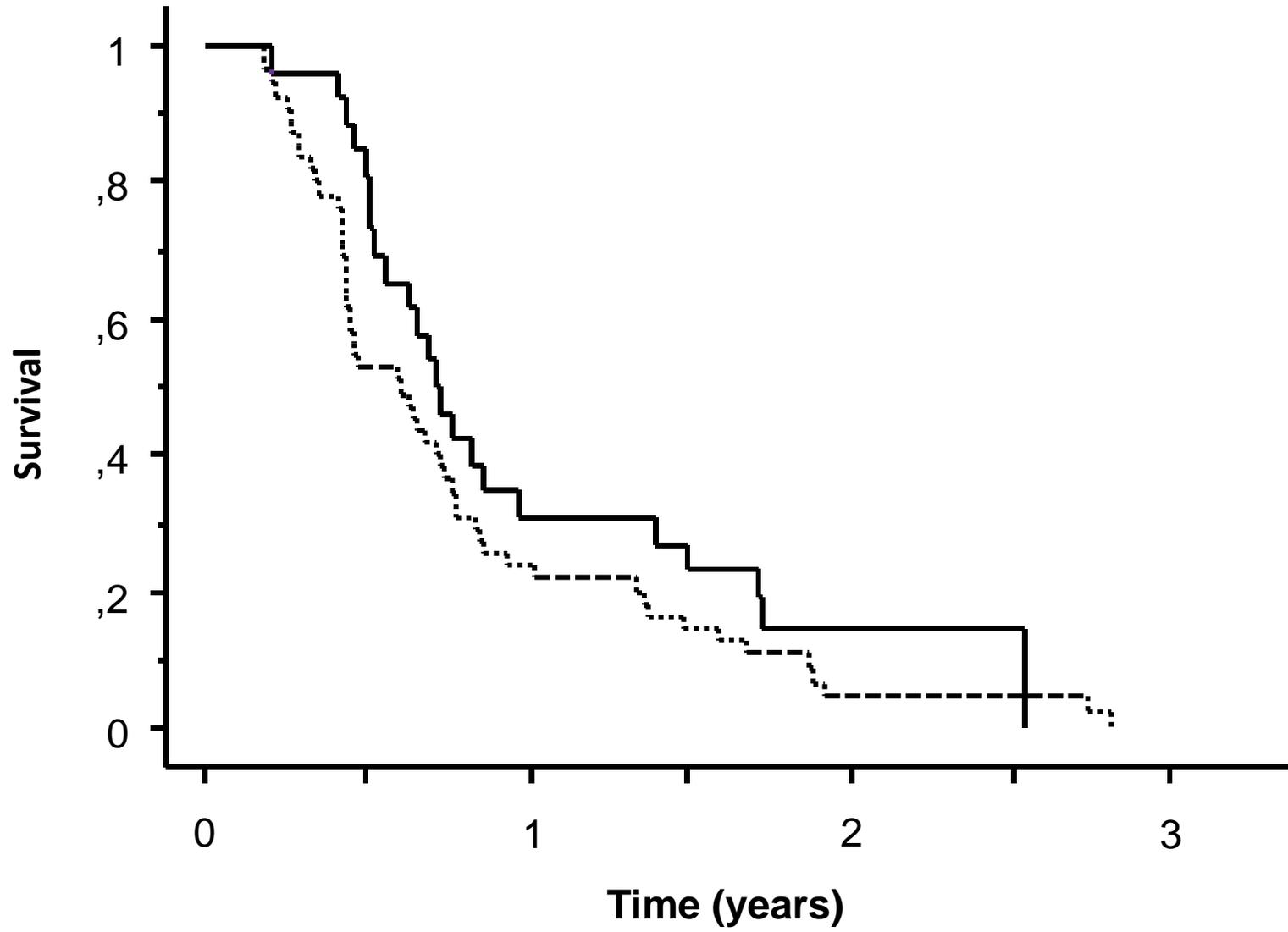


## Remerciements

- Pr Carpentier et toute l'équipe de neurologie de l'hôpital Avicenne
- Université Paris 13, UFR de Santé, Médecine et Biologie Humaine
- Institut de Radiothérapie des Hautes Energies (IRHE), Bobigny
- JNIN

Annexe

# Survie sans progression



# Survie globale et survie sans progression

	Survie sans progression (j)	p	Survie globale (j)	p
<b>Inhibiteurs Ang-2 : oui vs. non</b>	264 vs 221	0,04	508 vs 394	0,04
<b>Age : inférieur vs supérieur à 65 ans</b>	266 vs 193	0,01	484 vs 317	0,08
<b>Score de Karnofsky à l'inclusion : 90-100% vs 60-80%</b>	264 vs 190	0,80	583 vs 284	0,09
<b>Chirurgie vs biopsie</b>	268 vs 188	0,001	531 vs 284	0,04