

Cancer colorectal, bevacizumab et graisse viscérale : une double peine pour les gros ?

David Malka

Institut Gustave Roussy, Villejuif

<david.malka@igr.fr>

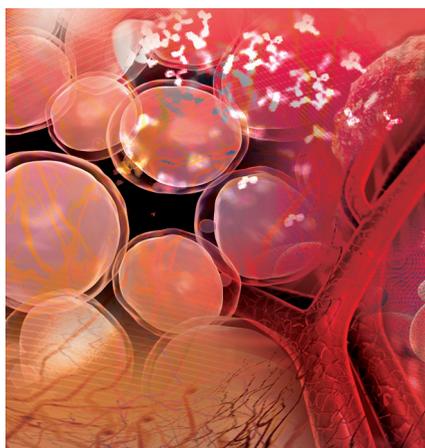
Saviez-vous que le tissu adipeux est maintenant considéré comme un organe endocrine et paracrine libérant de nombreux facteurs cytokiniques (facteur de croissance insulinaire [IGF]-1...) et angiogéniques (VEGF, leptine...), notamment au niveau de la graisse viscérale, qui s'avère ainsi une source de VEGF bien plus abondante que ne l'est la graisse sous-cutanée [1] ? De nombreux arguments relient l'adiposité corporelle excessive, l'angiogenèse et le cancer, notamment le cancer colorectal [1, 2] (*encadré*). Cependant, la signification pronostique de l'adiposité corporelle excessive au cours du cancer colorectal métastatique n'avait pas été étudiée avant l'étude de Guiu *et al.* ([3]).

Cette équipe dijonnaise a testé, dans une série rétrospective de 80 patients avec cancer colorectal métastatique, l'hypothèse d'un impact négatif de l'adiposité corporelle excessive sur l'efficacité d'un traitement de première ligne par bevacizumab et chimiothérapie. Le taux de réponse objective, le temps jusqu'à progression et la survie globale ont été corrélés à la surface de graisse sous-cutanée et à la surface de graisse viscérale, mesurées sur une coupe ombilicale de tomodynamométrie abdominale pré-thérapeutique, ainsi qu'à l'indice de masse corporelle.

Les auteurs ont observé un temps à progression significativement inférieur en cas d'indice de masse corporelle élevé (9 vs. 12 mois, $p = 0,01$) ou de surface de graisse viscérale élevée (9 vs. 14 mois, $p = 0,0008$), qui était également associée à une survie globale inférieure ($p < 0,05$). En analyse multivariée, une surface de graisse viscérale

ou une surface de graisse sous-cutanée importante était associée de façon indépendante à un taux de réponse objective, un temps à progression et une survie globale significativement plus mauvais. Ces trois paramètres n'avaient pas de relation statistique avec l'indice de masse corporelle. En revanche, chez les 40 témoins avec cancer colorectal métastatique traités en première ligne par chimiothérapie seule, il n'y avait aucune relation entre l'adiposité corporelle sous-cutanée ou viscérale excessive et l'efficacité du traitement.

Malgré ses limites (effectifs réduits, design rétrospectif, hétérogénéité clinique entre les deux groupes de traitement...), cette étude – la première à montrer un impact négatif de l'adiposité viscérale excessive sur la réponse au bevacizumab au cours du traitement du cancer colorectal métastatique – génère deux hypothèses intéressantes, clinique et mécanistique.



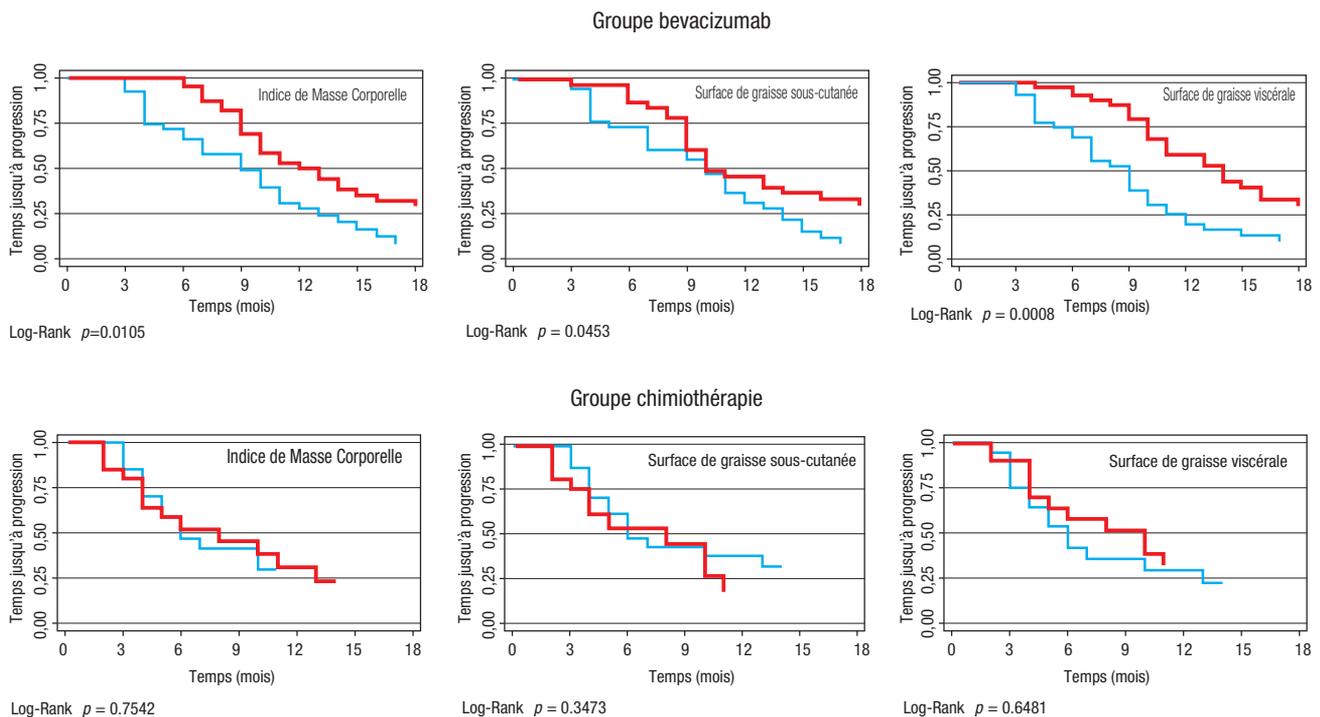


Figure 1. Pour chacun des deux groupes (bevacizumab en haut, chimiothérapie en bas, le temps jusqu'à progression a été comparé selon l'indice de masse corporelle à gauche, la surface de graisse sous-cutanée au milieu et la surface de graisse viscérale à droite, dichotomisés à la médiane.

Sur un plan clinique, il n'existe à ce jour, et contrairement à d'autres traitements ciblés (par exemple, anti-EGFR et statut tumoral KRAS), aucun biomarqueur prédictif validé de l'efficacité du bevacizumab (en association à la chimiothérapie) pour le traitement du cancer colorectal métastatique. Bien que le concept de l'adiposité corporelle comme un biomarqueur du « mode de vie » puisse sembler non conventionnel (comparé aux candidats biomarqueurs génétiques ou protéiques « classiques »), il existe des précédents dans d'autres types de cancer, comme par exemple le tabagisme et l'efficacité de l'erlotinib (anti-EGFR) dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules ([4]). On remarquera également que deux autres biomarqueurs parmi les candidats les plus prometteurs à ce jour : les polymorphismes constitutionnels du gène du VEGF d'une part ([5]) et les taux de cellules endothéliales circulantes ([6]) d'autre part, reflètent, comme l'adiposité corporelle excessive, des caractéristiques de l'hôte plutôt que de la tumeur.

Il s'agit là d'un trait commun finalement non surprenant si l'on considère que l'angiogenèse tumorale est essentiellement une réponse de l'hôte au processus cancéreux. Par ailleurs, il est également intéressant de noter que, dans cette étude, l'indice de masse corporelle moyen était relativement faible (23 kg/m²); en d'autres termes, l'impact négatif de l'adiposité excessive sur l'efficacité du bevacizumab dans le cancer colorectal métastatique paraît s'exercer dès des valeurs peu augmentées et non seulement pour des valeurs extrêmes.

Sur un plan mécanistique, la corrélation marquée – et spécifique – entre efficacité moindre du bevacizumab et adiposité viscérale excessive suggère que la graisse viscérale, plutôt que la graisse sous-cutanée, est bien la source des taux élevés de VEGF au cours de l'obésité. Mais il y a peut-être un paradoxe : si augmentation de l'expression du VEGF et angiogenèse sont bien des caractéristiques du développement du tissu adipeux, une réduction de l'ex-

pression du VEGF et une diminution de la densité des vaisseaux capillaires (un processus appelé raréfaction) sont observées dans le tissu adipeux établi, peut-être en partie du fait de l'hypoxie tissulaire induite par l'obésité ([7]). En outre, les cellules endothéliales du tissu adipeux ne sont peut-être pas la seule source des taux élevés de VEGF, de même qu'il est concevable que les adipocytes sécrètent des cytokines spécifiques ou adipokines pro-angiogéniques capables d'augmenter la production de VEGF à distance du tissu adipeux. D'autre part, la moindre efficacité du bevacizumab en cas d'adiposité viscérale excessive pourrait être due à une résistance intrinsèque ou consécutive à un échappement secondaire ([8]). Dans ce dernier cas, l'induction de facteurs pro-angiogéniques pourrait contourner ou se substituer aux voies traditionnelles et rétablir la vascularisation tumorale. De fait, le surpoids et l'obésité sont également associés à des taux sériques plus élevés d'angiopoïétine-2, d'angiogénine et d'endostatine ([9]).

Graisse viscérale, angiogenèse et cancer colorectal : état des lieux*

Le risque de cancer colorectal augmente avec l'indice de masse corporelle de façon sexe- (hommes > femmes) et site- (côlon > rectum) spécifique.

L'accumulation de graisse viscérale est associée au risque d'adénomes et cancers colorectaux.

La survie sans récurrence et la survie globale sont inférieures après chimiothérapie adjuvante chez les patients atteints de cancer du côlon ayant un indice de masse corporelle élevé.

Les mécanismes biologiques pouvant sous-tendre l'association entre adiposité corporelle excessive et cancer colorectal incluent l'insulino-résistance, une disponibilité accrue de l'IGF-1 (mitogène, pro-apoptotique, pro-angiogénique, stimulant de la motilité cellulaire) et des modifications du métabolisme des adipokines, notamment l'augmentation de la leptine (mitogène, anti-apoptotique, pro-angiogénique) et/ou la baisse de l'adiponectine (anti-angiogénique, anti-inflammatoire).

Des taux sériques élevés de VEGF sont observés chez les patients en surpoids.

La leptine exerce des effets angiogéniques directs, induit l'expression du VEGF et induit l'angiogenèse VEGF-médiée par les cellules épithéliales coliques.

Les cellules stromales du tissu adipeux et les cellules inflammatoires infiltrant le tissu adipeux contribuent également de manière significative à la production de VEGF.

Le profil de production de cytokines diffère entre graisse sous-cutanée et graisse viscérale. Par exemple, le taux de VEGF est plus élevé dans la graisse viscérale épiloïque que dans la graisse située dans tous les autres sites corporels.

Les troubles métaboliques liés à l'obésité et les taux sériques de VEGF sont corrélés positivement avec la graisse viscérale, mais non avec la graisse sous-cutanée.

Les animaux obèses sont résistants aux traitements anti-VEGF.

* Pour une revue plus complète et une liste des références, cf. ([1-3])

ment plus élevées par unité de variation de l'indice de masse corporelle chez les hommes comparativement aux femmes. Cela dit, il est intéressant de noter que si l'obésité abdominale est *de facto* le seul paramètre anthropométrique d'intérêt, son impact sur l'efficacité du traitement semble similaire pour les hommes et les femmes. Les mesures répétées de facteurs angiogéniques au cours du traitement seront également instructives, notamment en termes de traitement « personnalisés » du cancer colorectal métastatique. Il serait également intéressant d'évaluer si les modifications anthropométriques *en cours* de traitement (poids, adiposité viscérale, ou sarcopénie – diminution de la masse maigre musculaire, également mesurable par tomographie –) ont une valeur prédictive de l'efficacité du bevacizumab chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique. Si beaucoup des biomarqueurs prédictifs actuellement candidats à cette personnalisation du traitement nécessitent la mise en œuvre de technologies complexes et onéreuses (profil d'expression génique, cellules circulantes...), d'autres, telles la mesure de la surface de graisse viscérale, pourraient être faciles à évaluer et peu coûteuses. Si de prochaines études valident les résultats de Guiu *et al.*, la mesure de la surface de graisse viscérale devra être incluse dans les essais cliniques au cours du cancer colorectal métastatique, prenant ainsi en compte les caractéristiques de l'hôte et non seulement celles de la tumeur.

Références

1. Calle EE, *et al.* *Nat Rev Cancer* 2004 ; 48 : 579-91.
2. Renehan AG. *Gut* 2010 ; 59 : 289-90.
3. Guiu B, *et al.* *Gut* 2010 ; 59 : 341-7.
4. Tsao MS, *et al.* *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 133-44.
5. Schneider BP, *et al.* *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4672-8.
6. Malka D, *et al.* *JFHOD* 2010 (résumé).
7. Pasarica M, *et al.* *Diabetes* 2009 ; 58 : 718-25.
8. Bergers G, *et al.* *Nat Rev Cancer* 2008 ; 8 : 592-603.
9. Silha JV, *et al.* *Int J Obes (Lond)* 2005 ; 29 : 1308-14.

La conception de cette étude ne permet pas d'exclure que la corrélation négative entre graisse viscérale et réponse au bevacizumab résulte de la distribution du médicament dans le tissu adipeux abdominal. D'autres études devront déterminer si l'effet prédictif d'une adiposité viscérale excessive est lié à un plus grand volume de distribution du bevacizumab, à la production de niveaux élevés de VEGF par le tissu adipeux viscéral, ou à ces deux mécanismes à la fois. Par conséquent, les patients avec adiposité viscérale excessive pourraient soit ne pas bénéficier du bevacizumab, soit requérir une dose plus élevée, comme celle utilisée dans le cancer du sein ou le cancer du rein.

À l'avenir, il faudra confirmer les résultats de cette étude. Les essais thérapeutiques ayant évalué le bevacizumab (ou d'autres anti-angiogéniques) dans le traitement du cancer colorectal métastatique offrent un cadre clair dans lequel tester *a posteriori* l'hypothèse de l'association entre adiposité viscérale excessive et efficacité du traitement. Il sera en particulier nécessaire de détailler les doses administrées, par exemple, dose directement proportionnelle au poids versus limitation de dose chez les patients obèses. La stratification selon le sexe semble être *a priori* une analyse de sous-groupe évidente, puisque l'incidence et la mortalité du cancer colorectal sont significative-