

Prédire l'efficacité et la tolérance du bevacizumab : cibler le patient plutôt que sa tumeur ?

David Malka
Institut Gustave Roussy, Villejuif
<malka@igr.fr>

Contexte

Aucun biomarqueur n'a été validé à ce jour pour la prédiction de l'activité des anticancéreux anti-angiogéniques. Pourtant, la tolérance et l'efficacité des agents anti-angiogéniques tels que le bevacizumab varient notablement d'un patient à l'autre, à l'instar des agents anticancéreux conventionnels.

La plupart des études consacrées à l'identification de biomarqueurs d'activité du bevacizumab se sont concentrées sur des paramètres dérivés de la tumeur (VEGF, KRAS, p53, densité microvasculaire...), dont aucun n'a à ce jour réussi à accéder au statut de biomarqueur prédictif d'efficacité validé [1, 2]. Ces échecs ne sont peut-être pas si surprenants, si l'on considère que l'angiogenèse est un processus régulé par l'hôte.

Le VEGF et son récepteur VEGF-R2 présentent une hérité variabilité génétique constitutionnelle importante, incluant plusieurs polymorphismes mononucléotidiques (SNP : *single nucleotide polymorphisms*). L'équipe de Kathy Miller (Indianapolis, Etats-Unis) a ainsi évalué l'association du génotype du VEGF et du VEGF-R2 avec l'efficacité et la toxicité du bevacizumab dans l'étude E2100. Cet essai de phase III intergroupe nord-américain, mené chez 673 patientes avec cancer du sein métastatique HER2-négatif, avait montré

que l'addition de bevacizumab au paclitaxel en traitement de première ligne améliorerait le taux de réponse (36,9 % vs 21,2 %, $p = 0,001$) et la survie sans progression (11,8 vs 5,9 mois, $p = 0,001$), mais non la survie globale (26,7 vs 25,2 mois, $p = 0,16$) [3].

Dans la présente étude [4], les auteurs ont tenté de répondre aux questions suivantes : y a-t-il une association entre certains polymorphismes des gènes du VEGF et du VEGF-R2 et l'efficacité et la toxicité du bevacizumab ? Y a-t-il une association entre les polymorphismes candidats et l'expression des protéines évaluée par immunohistochimie (IHC) dans la tumeur primitive ? Enfin, l'expression protéique tumorale de VEGF et VEGF-R2 est-elle associée aux résultats cliniques ?

L'étude

L'ADN tumoral a pu être extrait des blocs en paraffine chez 363 (54 %) des 673 patientes incluses dans l'étude E2100. Les polymorphismes candidats étudiés par PCR (cinq pour le VEGF, deux pour le VEGF-R2) ont été sélectionnés parce qu'ils étaient suffisamment fréquents et/ou biologiquement pertinents (perturbation de la fonction du gène) pour que leur éventuel impact sur la réponse au bevacizumab soit significatif à l'échelle de la population.

L'étude IHC pour VEGF et VEGF-R2 a été réalisable chez 367 et 341 patientes, respectivement.

Résultats

Deux génotypes du VEGF, -2578 AA et -1154 AA étaient associés à une survie globale supérieure dans le bras avec bevacizumab (tableau 1), mais non dans le bras paclitaxel seul. En revanche, il n'y avait pas d'association avec le taux de réponse ou la survie sans progression. La combinaison de ces génotypes était également associée à une survie globale significativement meilleure dans le bras avec bevacizumab (tableau 2).

Deux génotypes additionnels, VEGF-634 CC et VEGF-1498 TT, étaient associés à une incidence significativement moindre d'hypertension artérielle (HTA) sévère (grade 3 ou 4 ; 15 % des patientes traitées par bevacizumab dans la population globale de l'essai E2100) dans le bras avec bevacizumab (0 % [$p = 0,005$] et 8 % [$p = 0,022$], respectivement) (tableau 3).

Les haplotypes contenant les allèles « bénéfiques » pour la survie (-2578A et -1154A) n'incluant jamais les allèles « protecteurs » contre l'HTA (-634C et -1498T), les auteurs ont cherché une association entre HTA et survie globale dans la population globale de l'essai

Tableau 1. Polymorphismes du VEGF et survie globale sous bevacizumab.

| Polymorphismes (survie globale [mois] ; patientes [%]) | HR | IC 95% | p |
|---|------|-----------|-------|
| VEGF-2578 AA (37,0 ; 21 %) vs [CA (24,4 ; 43 %) + CC (22,2 ; 38 %)] | 0,58 | 0,36-0,93 | 0,023 |
| VEGF-1154 AA (46,5 ; 9 %) vs [GA (29,8 ; 39 %) + GG (22,3 ; 57 %)] | 0,62 | 0,46-0,83 | 0,001 |

HR : ratio de risque ; IC : intervalle de confiance.

Tableau 2. Génotype du VEGF et survie globale sous bevacizumab.

| VEGF-2578/-1154 | Survie globale (mois) | Patientes (%) | P* |
|-----------------|-----------------------|---------------|-------|
| AA/AA | 49,7 | 8 | 0,041 |
| AA/GA | 30,2 | 11 | 0,44 |
| CA/GA | 27,1 | 21 | 0,40 |
| CA/GG | 22,5 | 21 | 0,038 |
| CC/GG | 21,7 | 33 | 0,30 |
| Autres | - | 6 | - |

* Comparaison avec les autres génotypes combinés.

Tableau 3. Génotype du VEGF et hypertension artérielle grade 3-4 sous bevacizumab.

| Polymorphisme | Patientes (%) | HTA (%) | P* |
|---------------|---------------|---------|-------|
| VEGF-634 | | | |
| CC | 15 | 0 | 0,013 |
| GC | 46 | 22 | |
| GG | 38 | 19 | |
| CC vs GC + GG | | | 0,005 |
| VEGF-1498 | | | |
| TT | 34 | 8 | 0,056 |
| CT | 46 | 22 | |
| CC | 20 | 23 | |
| TT vs CC + CT | | | 0,022 |

E2100. De fait, les patientes ayant présenté une HTA grade 3 ou 4 sous bevacizumab avaient une survie globale significativement supérieure aux autres (38,7 vs 25,3 mois, $p = 0,002$). Aucune association significative avec l'efficacité ou l'HTA sévère sous bevacizumab n'était notée pour les autres polymorphismes du *VEGF* ou ceux du *VEGF-R2*.

Il n'y avait pas non plus d'association entre l'expression protéique tumorale de *VEGF* et *VEGF-R2* en IHC et leur génotype, d'une part, et avec les résultats cliniques, d'autre part.

Commentaires

Ces résultats suggèrent une association du génotype du *VEGF* avec la survie globale et l'HTA sévère chez les patientes traitées par bevacizumab pour un cancer du sein métastatique. Il s'agit donc de la première étude ayant identifié un biomarqueur potentiel d'activité et de toxicité du bevacizumab en

oncologie. Le fait qu'il s'agisse d'un polymorphisme génétique constitutionnel n'est pas surprenant, dans la mesure où l'angiogenèse est un processus largement médié par l'hôte, alors que les candidats biomarqueurs jusqu'ici évalués sans succès concernaient surtout des altérations moléculaires ou cellulaires tumorales somatiques (mutations de KRAS, BRAF ou p53, expression tumorale de *VEGF* ou thrombospondine-2, densité microvasculaire...) [1, 2]. L'impact pronostique des SNP du *VEGF* avait déjà été évoqué dans d'autres conditions impliquant l'angiogenèse, telles que le risque et le pronostic de divers cancers, certaines rétinopathies et néphropathies, la pré-éclampsie, les fausses couches spontanées à répétition et certaines affections vasculaires.

Ces biomarqueurs SNP présentent l'avantage de ne pas être modifiés par le statut tumoral ou le traitement, et de pouvoir être déterminés à n'importe quel moment de la prise en charge des

patients. On pourrait arguer qu'ils ont été déterminés ici à partir d'échantillons tumoraux, et non sanguins. Toutefois, il semble qu'une très grande part de la variabilité des polymorphismes observée soit constitutionnelle plutôt que causée par des mutations somatiques tumorales [5].

Concernant les analyses IHC, on notera qu'elles ont été effectuées sur la tumeur primitive et non sur du tissu métastatique : on ne peut donc exclure que les résultats auraient été différents en cas de discordance d'expression en fonction du stade tumoral (tumeur primitive vs métastase). Toutefois, les auteurs soulignaient une tendance (non significative) à une association entre génotypes « bénéfiques » du *VEGF* et niveau d'expression tumorale bas du *VEGF* en IHC.

Finalement, le point le plus troublant de cette étude est que ces polymorphismes du *VEGF* semblaient capables de prédire la survie globale mais pas le taux de réponse ou la survie sans progression. De fait, ces résultats nécessitent d'être validés dans d'autres études. Il est possible qu'il existe une interaction complexe entre la biologie de l'angiogenèse et l'utilisation d'un anticorps anti-VEGF comme le bevacizumab. Ainsi, dans l'essai E2100, l'addition du bevacizumab au paclitaxel n'a pas permis d'allonger de façon statistiquement significative la survie globale, malgré un doublement du taux de réponse et de la survie sans progression. Ces résultats pourraient suggérer un pronostic plus mauvais de certaines des patientes après progression sous bevacizumab comparativement aux patientes du bras témoin. On pourrait ainsi imaginer que ce sous-groupe particulier serait caractérisé par une prédisposition constitutionnelle à une néo-angiogenèse rapide après arrêt du traitement anti-angiogénique ou, plus spécifiquement, après acquisition d'une résistance à l'inhibition du VEGF. Des données récentes ont ainsi suggéré que des facteurs circulants pro-angiogéniques tumeur-indépendants pouvaient être induits après interruption d'un blocage anti-angiogénique (par un inhibiteur de tyrosine kinase anti-VEGFR), entraînant

nant potentiellement une repousse tumorale rapide [6]. Par conséquent, ou pourrait avancer qu'un sous-groupe de patients avec un génotype spécifique bénéficient de façon durable de l'inhibition du VEGF, y compris après interruption de cette inhibition au moment de la progression tumorale, au contraire d'autres patients de génotype différent.

En définitive, cette étude suggère donc qu'il faudrait peut-être concentrer les efforts de recherche sur la variabilité liée à l'hôte (cellules endothéliales circulantes, graisse viscérale : voir *VEGF Actu* n° 20, page 7) plutôt que sur la variabilité liée à la tumeur pour l'identification de biomarqueurs d'activité des anticancéreux anti-angiogéniques. Elle incite également à poursuivre les efforts visant à comprendre par quels mécanismes ces différents polymorphismes influent sur le processus de l'angiogenèse.

Voici donc pour l'analyse factuelle de cette étude. Elle n'est cependant pas exempte de critiques : pour en savoir plus, lire l'analyse de Jacques Robert.

Références

1. Jubb AM, et al. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 217-27.
2. Ince WL, et al. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 981-9.
3. Miller K, et al. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2666-76.
4. Schneider BP, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4672-8.
5. Schneider BP, et al. *Breast Cancer Res Treat* 2006 ; 96 : 209-15.
6. Ebos JM, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 17069-74.

