Stefan Scherer

Directeur de la division des biomarqueurs,
Roche-Genentech.

Biomarqueurs et pronostic des cancers

Interview réalisée par Joseph Gligorov

Lors du dernier congrès de San Antonio, nous avons pu rencontrer Stefan Scherer, Directeur de la division des biomarqueurs chez Roche-Genentech et plus particulièrement impliqué dans l'étude et la caractérisation des facteurs prédictifs de réponse aux traitements anti-angiogéniques. De nouvelles données concernant la stratégie de recherche de ces facteurs et leur caractérisation sont disponibles et le Docteur Scherer a accepté de partager avec nous ces informations.

Quel est l'objectif de ce département que vous dirigez ?

L'objectif principal de ce département consacré aux biomarqueurs est de comprendre le pronostic des cancers en fonction de l'importance du processus angiogénique, les caractères prédictifs d'efficacité mais également de tolérance des différents traitements et plus particulièrement du bevacizumab (*tableau 1*).

Quels sont les principaux axes de recherche que vous développez ?

La principale caractéristique des cancers est leur hétérogénéité tant entre eux qu'au sein d'une même maladie. L'angiogenèse demeure une des caractéristiques générales et l'un des axes majeurs de recherche en thérapie anticancéreuse aujourd'hui, mais n'échappe pas à la complexité de compréhension des mécanismes. En effet, « l'angiogenèse » tumorale découle en fait d'événements moléculaires liés à quatre acteurs que sont les cellules cancéreuses, les cellules endothéliales, le stroma mais également les cellules circulantes et certains facteurs plasmatiques.
De ce fait, notre programme se concentre essentiellement sur l'évaluation pronostique et prédictive de facteurs tissulaires tumoraux, la caractérisation des polymorphismes de certains gènes par la technique des SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) mais également l'étude de certains facteurs plasmatiques circulants.

En pratique clinique, l'intérêt du clinicien se porte avant tout sur la prédiction de réponse. Quelle est aujourd'hui la piste qui vous semble la plus intéressante concernant cette question dans le domaine d'utilisation des anti-angiogéniques ?

Il s'agit certainement des résultats présentés par Lambrechts à l'ECCO-ESMO en 2009 (*figure 1*). En effet une sous-étude

Tableau 1. Les différents types de biomarqueurs.

◔ Très important ◑ Moyennement important ◔ Peu important

Objectif du biomarqueur	Définition	Niveau d'importance	Rationnel	Candidats clefs
Efficacité	Prédire l'efficacité en terme de réponse sous traitement	○	Sélectionner les populations qui peuvent bénéficier du traitement	VEGF, VEGF-Rs et Neuropiline
Prédiction de durée de réponse	Prédire la durée de réponse sous traitement	◔	Adapter la stratégie en en fonction de la nature de la réponse au traitement	PIGF, bFGF, ICAM
Pronostic	Prédire le pronostic intrinsèque de la maladie indépendamment du traitement	◑	Déterminer « l'agressivité » tumorale	VEGF
Tolérance	Prédire la probabilité d'un effet secondaire	◔	Dépend du profil de tolérance du traitement (plutôt bon pour le bevacizumab[1])	Polymorphisme du VEGF-A et eNOS,WNK-1

1. Essentiellement HTA, protéinurie et maladie thromboembolique

du polymorphisme du récepteur 1 de VEGF (VEGF-R1) dans le cadre de l'essai AVITA comparant l'association gemcitabine et erlotinib avec placebo ou bevacizumab a permis d'émettre l'hypothèse que le polymorphisme du VEGF-R1 était non seulement pronostique mais surtout prédictive de l'impact du bevacizumab (positif ou négatif). La conclusion de ce travail portant sur 154 des 607 patients initiaux de l'étude est que le SNP rs95852036 du VEGF-R1 est associé à un impact thérapeutique beaucoup plus important du bevacizumab. Son caractère prédictif doit être validé prospectivement dans d'autres essais et d'autres types de cancers. Par ailleurs, certains facteurs plasmatiques en cours d'identification semblent également associés à une meilleure réponse aux traitements anti-angiogéniques.

Savez-vous à quelle partie du récepteur VEGF-R1 ce polymorphisme correspond-il ?

rs9582036 est localisé au niveau du domaine tyrosine-kinase du VEGF-R1.

Quelle est votre hypothèse sur le fait que le facteur prédictif possible d'efficacité d'un traitement ciblant un substrat soit au final son récepteur ?

Nous explorons en fait par la technique des SNP des domaines particuliers du récepteur VEGF-R1 et il semble que ce soit le site de phosphorylation du domaine tyrosine kinase du récepteur qui soit essentiellement associé à l'efficacité du bevacizumab. Une des hypothèses est qu'une autophosphorylation constitutive de ce récepteur au niveau des cellules cancéreuses modifie l'efficacité des traitements anti-angiogéniques ciblant le substrat.

Pensez-vous que l'on puisse utiliser ces marqueurs en routine ?

Je répondrai en fait que, d'un point de vue technique, nos efforts portent prioritairement sur la mise en place d'outils prédictifs très simples utilisables au quotidien sans contraintes cliniques importantes, ce qui est le cas des SNP. Nous gardons toujours à l'esprit que tout facteur prédictif ou pronostique utilisable en routine doit répondre à des contraintes d'identification ou d'estimation en routine simple, afin de n'exclure aucun patient de cette possibilité d'avoir à disposition cet outil. C'est l'une des raisons majeures pour lesquelles nous privilégions pour les validations dans le cadre d'essais thérapeutiques la caractérisation de polymorphismes, des dosages plasmatiques, la détection de certaines cellules circulantes ou des techniques d'immunohistochimie en anatomopathologie classique. Toutefois, l'utilisation validée en routine d'outils prédictifs devra à mon sens attendre encore deux à trois ans.

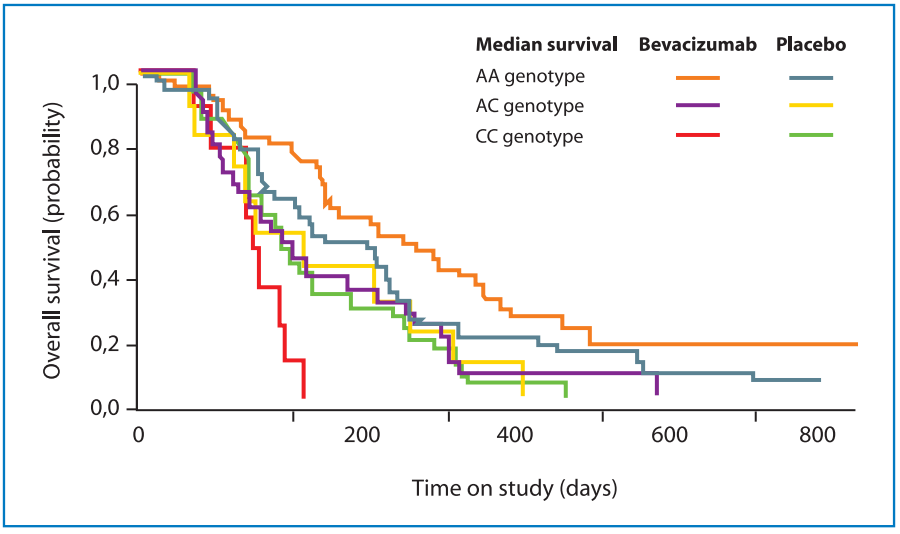

Figure 1.

Quelle est votre stratégie actuelle de validation de certains facteurs pronostiques ou prédictifs candidats ?

Nous essayons actuellement dans un programme prospectif de valider l'intérêt de ces marqueurs. Il est important de ramener cette validation à deux niveaux. Le premier qui serait la caractérisation d'un marqueur « universel » pan tumoral et le second qui lui serait plus spécifique d'un type particulier de cancers. On doit par ailleurs moduler ces outils en fonction également de la situation clinique (adjuvante, néoadjuvante et/ou métastatique).

Quelle est à votre avis la place des techniques d'imagerie dans la détermination précoce de l'effet des anti-angiogéniques ?

C'est incontestablement une source de recherche clinique intéressante comportant toutefois des techniques plus complémentaires que différentes, si l'on prend en compte l'échographie de contraste, l'angio-IRM ou l'imagerie métabolique par TEP. Toutefois, la principale limitation de ces techniques est leur accessibilité dans la plupart des lieux de traitement, rendant leur utilisation difficile en routine en dehors des essais thérapeutiques et de certains centres.

Directeur de la publication : Gilles Cahn • **Rédacteurs en chef :** Bernard Lévy, Jean-Louis Misset
• **Comité de rédaction :** Gaël Deplanque, Joseph Gligorov, David Malka, Emmanuel Mitry
• **John Libbey Eurotext** 127, avenue de la République, 92120 Montrouge, France - Tél. : 01 46 73 06 60
• **Secrétaire de rédaction :** Fanny Biancale

Impression : Corlet Imprimeur SA - 14110 Condé-sur-Noireau
Revue trimestrielle (4 numéros par an). Ne peut être vendu séparément. ISSN : 1951-2252 - ISSN (en ligne) : 2105-2336. Dépôt légal : à parution.
© John Libbey Eurotext

Mise en page : Twice Daily