

Biomarqueurs histologiques et moléculaires d'efficacité des anti-angiogéniques : pas de solution en vue...

Jacques Robert

Institut Bergonié et Université de Bordeaux, France et, provisoirement, NCI, Bethesda, MD, États-Unis

j.robert@bordeaux.unicancer.fr

**Analyse de l'article de Sharpe K, *et al.*
Clin Cancer Res 2013 ; 19 : 6924-34.**

Nous sommes toujours à la recherche de biomarqueurs d'efficacité des traitements anti-angiogéniques : c'est un thème récurrent de *VEGF Actu* ! Concentrations circulantes de VEGF, densité vasculaire, polymorphismes des gènes impliqués dans la signalisation, de très nombreuses pistes ont été explorées sans succès... Notre connaissance des mécanismes de résistance aux anti-angiogéniques est encore parcellaire et ce sont des processus généraux qui ont été identifiés plus que des acteurs moléculaires précis : désensibilisation des récepteurs, redondance des voies de signalisation, apparition de cellules mutantes vasculaires d'origine tumorale (*mimicking*), etc. La recherche d'altérations précises survenant dans des tumeurs bien définies et dans des conditions de traitement homogènes pourra permettre de mieux comprendre les mécanismes en œuvre dans la résistance primaire des cancers aux agents anti-angiogéniques comme dans la résistance secondaire d'ins-tallation fréquente.

Ce travail rapporte un ensemble de résultats intéressants sur les cancers du rein – une des pathologies dans laquelle les traitements anti-angiogéniques ont permis des progrès indiscutables. Les auteurs de ce travail se sont dit que l'analyse séquentielle des tumeurs au cours du traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant les récepteurs du VEGF, dans le cadre d'une thérapie néo-adjuvante, permettrait de distinguer tumeurs sensibles et résistantes et de détecter des modifications dynamiques responsables de la réponse au traitement – ou de son inefficacité. C'est cette approche dynamique qui constitue l'originalité de l'approche décrite. Certes, cela ne peut déboucher sur l'identification de marqueurs réellement prédictifs, mais plutôt

sur celle de marqueurs précoces d'efficacité, permettant en tous cas de décider de la poursuite d'un traitement ou de son interruption.

Les patients inclus dans cette étude, au nombre de 85, étaient originalement inclus dans trois essais de phase II, deux étudiant le sunitinib et un le pazopanib. Un total de 56 tumeurs ont pu être analysées avant traitement et de 61 après 12 à 16 semaines de traitement. Les patients ont été répartis en trois groupes : progression précoce (17), progression retardée au-delà de 12 à 18 semaines (24), absence de progression (44). Les répondeurs vrais (au nombre de 6 dans le groupe des progressions retardées et de 8 dans le groupe des non-progressions) n'ont pas été étudiés de façon distincte car, au dire des auteurs, le critère de réponse n'est pas prédictif de la survie, alors que le critère de progression précoce ou retardée l'est de façon plus reproductible. Il semble toutefois que l'identification de marqueurs de réponse eût été bienvenue.

Les marqueurs étudiés ont été de nature morphologique (grades histopronostiques de Fuhrman) et moléculaire, certains concernant la vascularisation elle-même (densité vasculaire évaluée par le CD31, couverture péricytaire), d'autres des voies de signalisation invoquées dans le développement des cancers du rein et leur résistance aux anti-angiogéniques (KI-67, FGF2, MET, pS6K), d'autres enfin la situation immunitaire (PDL1, CD45, CD3, FOXP3). Enfin, des analyses globales ont été réalisées sur l'ADN de quelques-uns des prélèvements biopsiques, et à différents endroits des tumeurs étudiées : niveau de méthylation, CGH array sont venus compléter l'arsenal des explorations. Aucune association entre le niveau basal des 10 biomarqueurs moléculaires étudiés et le résultat thérapeutique n'a été décelée. En revanche, le traitement induit un certain

nombre de modifications des marqueurs étudiés : on peut noter une augmentation du grade de Fuhrman, de la nécrose, du KI-67, de FGF2 et de MET, une diminution de la densité vasculaire, de pS6K, de PDL1 et de FOXP3. Toutefois, bien peu de ces variations des marqueurs étudiés sont associées au bénéfice thérapeutique ou à la progression de la maladie, en dehors du grade de Fuhrman et de la densité vasculaire intratumorale dont l'augmentation est associée à la progression de la maladie sous traitement, et qui sont également associées à une moins bonne survie globale.

Les analyses de plusieurs échantillons issus de la même tumeur, réalisées pour plusieurs patients, ont révélé une importante hétérogénéité intratumorale, tant en ce qui concerne les biomarqueurs analysés qu'en ce qui concerne les données de CGH array. L'hétérogénéité des tumeurs rénales est un phénomène maintenant connu depuis les travaux de Gerlinger *et al.* [1] ; le traitement n'a pas induit de changement chromosomique décelable par CGH array. Les données de méthylation sont en revanche plus homogènes et les différents prélèvements obtenus chez le même patient (avant et après traitement, et au niveau de différents endroits de la tumeur) donnent des profils voisins, bien *clustérisés*.

Cette étude exploratoire, conçue pour identifier des pistes nouvelles et non pour asseoir de nouvelles conduites thérapeutiques, est donc, une fois de plus, négative en ce qui concerne les marqueurs moléculaires potentiels de l'efficacité du traitement anti-angiogénique. Les analyses globales de l'ADN n'ont pas révélé non plus de modifications exploitables pour prédire la réponse. La seule information utile reste finalement le grade histopronostique et l'imagerie précoce des effets du traitement sur la tumeur, ce que l'on savait déjà... Il est quand même intéressant de souligner que le traitement induit une certaine augmentation de l'agressivité tumorale (grade histopronostique, KI-67), ce qui avait été suggéré dans des études précliniques mais jamais confirmé en clinique, et pourrait résulter d'une réponse au stress induit par le traitement. L'augmentation de MET et de FGF2 pourrait résulter de la mise en place de mécanismes de contournement de la voie VEGF – VEGFR, par l'intermédiaire des voies ouvertes par HGF – MET et FGF2 – FGFR.

Liens d'intérêts : L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Référence

1. Gerlinger M, *et al.* *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 883-92.