



Anticancéreux sous haute tension



Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 1761-6

A. Ben Aïssa
A.-C. George
F. Z. El M'Rabet
N. Mach
P.-Y. Dietrich
A. Pechère-Bertschi

High pressure on anticancer drugs

Angiogenesis inhibitor drugs, targeting VEGF (*vascular endothelial growth factor*) are used increasingly in oncology for a wide range of advanced cancers (colorectal cancer, lung cancer, renal cell cancer,...). Generally, they are well tolerated but cardiovascular and renal side effects may appear. The most frequent complications are hypertension and proteinuria which, very often, remain asymptomatic. Therefore, they have to be searched for systematically before and during the treatment. Sometimes, anti-hypertensive medication is needed. We are just beginning to understand the pathophysiological mechanisms of antiangiogenic therapies. Only a multidisciplinary approach will improve our knowledge of those target agents and allow a better management of the cancer patient.

Les traitements antiangiogéniques, ciblant le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), sont de plus en plus utilisés en oncologie pour de nombreux cancers localement avancés ou métastatiques (cancer colique, pulmonaire, rénal, ...). Ils sont en général bien tolérés par les patients mais des atteintes cardiovasculaires ou rénales peuvent se développer. Les complications les plus fréquentes sont l'hypertension artérielle et la protéinurie qui, souvent asymptomatiques, doivent être systématiquement recherchées avant et durant le traitement. Parfois, une médication antihypertensive est nécessaire. Nous ne sommes qu'aux prémices de nos connaissances sur les molécules antiangiogéniques. Seule une approche pluridisciplinaire en permettra une meilleure compréhension ainsi qu'une meilleure prise en charge du patient oncologique.

INTRODUCTION

L'arsenal thérapeutique oncologique s'est enrichi au cours de cette dernière décennie de l'arrivée d'une nouvelle classe de molécules dite antiangiogéniques. En effet, la croissance tumorale requiert le développement de nouveaux vaisseaux. Ce processus complexe de néovascularisation implique, notamment, le facteur de croissance VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et ses récepteurs (VEGFR1-2-3), tous les deux exprimés par les cellules cancéreuses mais aussi par les cellules endothéliales. Le VEGF joue un rôle crucial dans l'angiogenèse mais participe aussi à la croissance, à la migration et à la survie des cellules endothéliales des vaisseaux et promeut leur perméabilité. Il permet également la dissémination des cellules cancéreuses.^{1,2} La surexpression de VEGF est associée à une progression tumorale et à un mauvais pronostic. L'inhibition de la voie de signalisation VEGF permet d'obtenir un effet antitumoral (figure 1). Elle se fait soit par un anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF (bévacizumab), soit par des petites molécules inhibitrices de la fonction tyrosine kinase des récepteurs VEGF (sunitinib, sorafenib,...). Ces thérapies ciblées sont utilisées, en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie, pour différentes tumeurs en situation métastatique et permettent d'obtenir une augmentation du taux de réponse, et parfois un gain au niveau de la survie sans progression du cancer et/ou de la survie globale. Les traitements anti-VEGF ont comme dénominateur commun, un profil de toxicité caractérisé, entre autres, par une atteinte cardiaque, vasculaire et rénale dont la manifestation la plus commune est l'hypertension artérielle (HTA) et la protéinurie (tableau 1).³⁻⁵ Ces effets concernent environ 25% des patients traités.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Incidence

L'hypertension artérielle est la comorbidité la plus fréquente chez les patients atteints de cancer. En outre, il s'agit de l'effet indésirable le plus fréquemment observé avec les traitements anti-VEGF. L'incidence et la sévérité de l'HTA dépendent du type de molécule, de la dose utilisée, de l'âge du patient et des co-

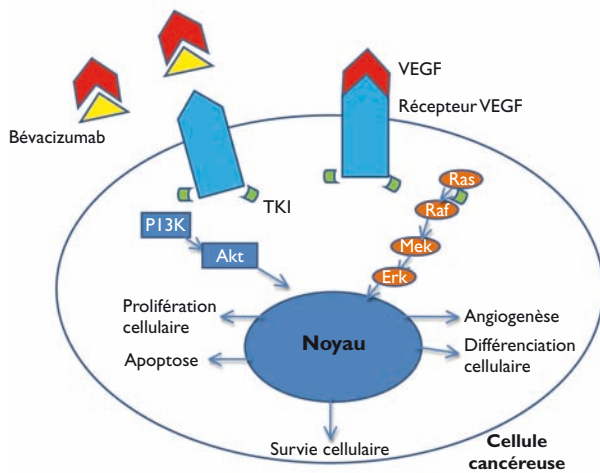


Figure 1. Mécanisme d'action simplifié du bévacizumab et des inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI)
VEGF: vascular endothelial growth factor; TKI: tyrosine kinase inhibitor.

morbidités cardiaques ou rénales.^{6,7} L'HTA liée aux anticancéreux est définie, dans les différentes études, par une augmentation de > 20 mmHg pour la TA (tension artérielle) diastolique ou par des valeurs > 150/100 mmHg pour un hypertendu antérieur sans intervention thérapeutique, selon la classification de la NCI-CTCAE (v2-0). Il s'agit d'une définition différente des sociétés savantes qui définissent l'HTA comme ≥ 140 et/ou 90 mmHg ou comme l'utilisation d'un traitement hypotenseur quel que soit le chiffre de la pression artérielle.³ De par la différence de définition et de conditions du contrôle tensionnel, l'incidence réelle de

l'HTA, liée à ces médicaments, n'est pas connue avec exactitude.

L'élévation de la pression artérielle (de novo ou péjoration d'une HTA préexistante) se produit en général dès les premières semaines de traitement, est dose-dépendante et réversible. Les antihypertenseurs permettent en général d'obtenir un bon contrôle de la TA et la poursuite du traitement antiangiogénique est rarement compromise. Plus rarement, des complications aiguës sévères ont été décrites (HTA maligne, hémorragie intracrânienne, leuco-encéphalopathie postérieure réversible).

Physiopathologie⁸⁻¹⁰

Le mécanisme physiopathologique de cette HTA iatrogène n'est pas complètement compris mais est d'origine plurifactorielle. Il semble résulter de l'inhibition des effets du VEGF entraînant (figure 2):

- une diminution de l'activité de la NO synthase et donc de la production de NO (vasodilatateur naturel) au niveau de la paroi des artérioles.
- Par conséquent, il se produit une augmentation de la vasoconstriction et de la résistance périphérique des vaisseaux et *in fine*, une élévation de la tension artérielle. Par ailleurs, la réduction d'activité de la NO synthase peut majorer l'expression de l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène, favorisant ainsi, outre le risque de thrombose, celui d'HTA (probable augmentation de la résistance vasculaire, secondaire entre autres, à un déficit de fibrinolyse).^{11,12}
- Une augmentation de la sécrétion d'endothéline-1 (peptide vasoconstricteur) par les cellules endothéliales.¹³
- Une raréfaction de la microvascularisation (diminution de la densité des micro-vaisseaux) entraînant une augmentation de la résistance périphérique.
- Une augmentation de la rigidité artérielle (proximale et distale).

Tableau 1. Incidence HTA et protéinurie des différents anti-VEGF

GIST: gastro-intestinal stromal tumor; VEGF: vascular endothelial growth factor.

Molécules	Classes	Cible(s)	Indications	Incidence HTA (%)	Incidence protéinurie (%)
Bévacizumab (Avastin)	Anticorps monoclonal humanisé	VEGF	• Cancer avancé ou métastatique du côlon, du sein, du rein, de l'ovaire et du poumon • Glioblastome	Globale: 4-50 Grade ≥ 3 : 5-18	Globale: 4-36 Grade ≥ 3 : ≤ 7
Sorafenib (Nexavar)	Inhibiteur de tyrosine kinase	VEGFR1-2-3, PDGFR- β , Raf kinase	• Cancer avancé ou métastatique du foie et du rein	Globale: 17-46 Grade ≥ 3 : 2-30	Globale: < 1
Sunitinib (Sutent)	Inhibiteur de tyrosine kinase	VEGFR1-2-3, PDGFR- β , C-KIT	• Cancer avancé ou métastatique du rein et neuroendocrine du pancréas • GIST	Globale: 5-47 Grade ≥ 3 : 2-8	Globale: < 1
Pazopanib (Votrient)	Inhibiteur de tyrosine kinase	VEGFR1-2-3, PDGFR, C-KIT	• Cancer avancé ou métastatique du rein	Globale: 40 Grade ≥ 3 : 4	Globale: 9
Vandetanib (Zactima)	Inhibiteur de tyrosine kinase	VEGFR-2, EGFR, RET kinases	• Carcinome médullaire de la thyroïde avancé ou métastatique	Globale: 18-29 Grade ≥ 3 : 2	Globale: 10
Cediranib (Recentin)	Inhibiteur de tyrosine kinase	VEGFR1-2-3, PDGFR, C-KIT	• En cours d'investigation	Globale: 31-72	Globale: 30
Axitinib (AG-013736)	Inhibiteur de tyrosine kinase	VEGFR1-2-3	• En cours d'investigation	Globale: 33-61	Globale: 18-36 Grade ≥ 3 : 5

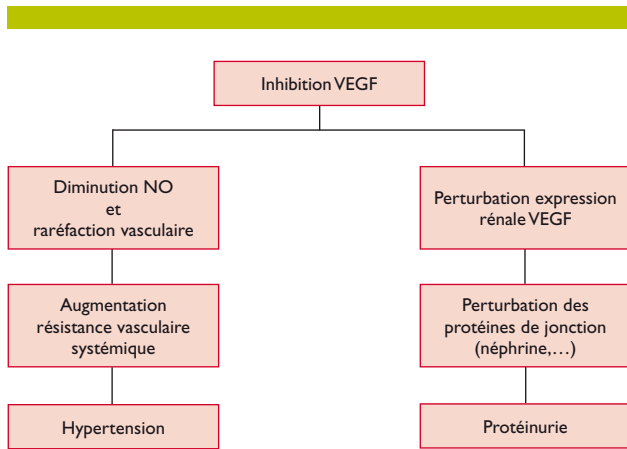


Figure 2. Physiopathologie des anti-VEGF

VEGF: vascular endothelial growth factor; NO: nitric oxide.

- Une diminution du taux de filtration glomérulaire avec une augmentation de la rétention hydrosodée par le rein.

On assiste donc à une *dysfonction endothéliale* secondaire à la diminution de NO et au défaut d'angiogenèse.

Un éventuel rôle tumoral dans l'apparition de cette HTA est controversé.¹⁰

Contrairement à d'autres formes d'hypertension (rénale, rénovasculaire,...), le rôle du système rénine-angiotensine dans la genèse de cette HTA n'est pas clairement établi comme le montrent certaines études par l'absence de changement du taux de catécholamines, rénine et aldostérone lors des thérapies anti-VEGF.^{14,15}

PROTÉINURIE

Incidence^{3,16-19}

La protéinurie se définit comme une perte de plus de 300 mg de protéines par jour dans les urines (ou 200 mg/l). Lorsque l'excrétion urinaire quotidienne d'albumine est de 30 à 300 mg, on parle de micro-albuminurie.

La protéinurie est la complication rénale la plus fréquente lors des traitements antiangiogéniques. Elle constitue un marqueur pronostique et un facteur de risque indépendant de pathologies cardiovasculaires.

Il est important de distinguer la protéinurie transitoire bénigne, la protéinurie pathologique (néphropathie diabétique, maladie glomérulaire, ...) et la protéinurie induite par les traitements anti-VEGF.²⁰

Cette protéinurie iatrogène peut apparaître à n'importe quel moment et est le plus souvent associée à une HTA. Parmi les facteurs favorisants, on retient une maladie rénale préexistante, une HTA, une origine afro-américaine et la présence d'un carcinome rénal. Tout comme l'HTA iatrogène, la protéinurie est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

La dose d'anti-VEGF et l'association à d'autres traitements potentiellement néphrotoxiques semblent influencer l'incidence de la protéinurie. Ainsi, le risque est plus élevé pour le bévacizumab 10-15 mg/kg comparativement au bévacizumab 2,5-7,5 mg/kg²¹ et pour l'association bévacizumab + pamidronate comparativement au bévacizumab seul.²²

L'incidence de la protéinurie varie dans les différentes études en fonction des caractéristiques des patients, de la cible thérapeutique et du type de cancer.

Physiopathologie^{16-19,23}

Au niveau rénal, le VEGF est produit par les podocytes glomérulaires tandis que les récepteurs (VEGFR) se trouvent au niveau des cellules endothéliales des capillaires glomérulaires. Le VEGF joue un rôle important dans l'intégrité et le bon fonctionnement de la barrière de filtration glomérulaire. Les mécanismes physiopathologiques à la base de cette protéinurie iatrogène sont multiples (figure 2):

- altération de l'hémodynamique rénale secondaire à la diminution de NO.
- Perturbation de l'axe podocyte-endothélium avec une perte des fenestrations de l'endothélium capillaire glomérulaire.
- Micro-angiopathie thrombotique (MAT) glomérulaire subaiguë.²⁴
- Détachement des cellules endothéliales de la membrane glomérulaire.
- Diminution d'expression de la néphrine (protéine du diaphragme de fente jouant un rôle dans la filtration).

Lorsqu'une biopsie rénale est réalisée dans le cadre d'une insuffisance rénale apparaissant lors d'un traitement anti-VEGF, on retrouve dans la plupart des cas des images de micro-angiopathie thrombotique comparables à ce que l'on observe dans la prééclampsie et l'éclampsie.

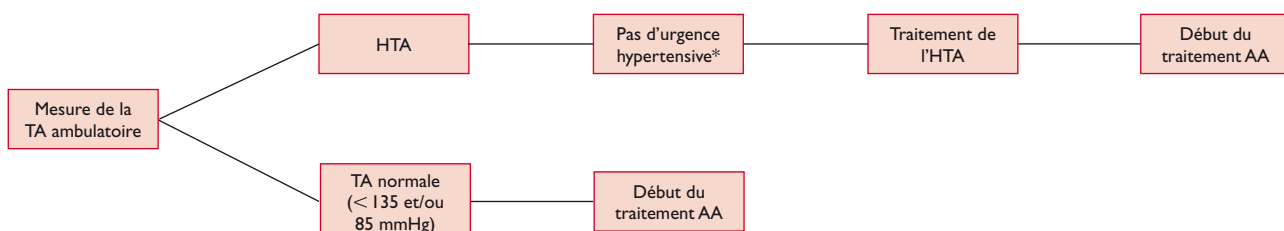


Figure 3. Evaluation de la tension artérielle avant traitement antiangiogénique

TA: tension artérielle; AA: antiangiogénique.

*HTA maligne, encéphalopathie hypertensive, leuco-encéphalopathie postérieure, HTA avec angor instable, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, dissection aortique ou AVC.

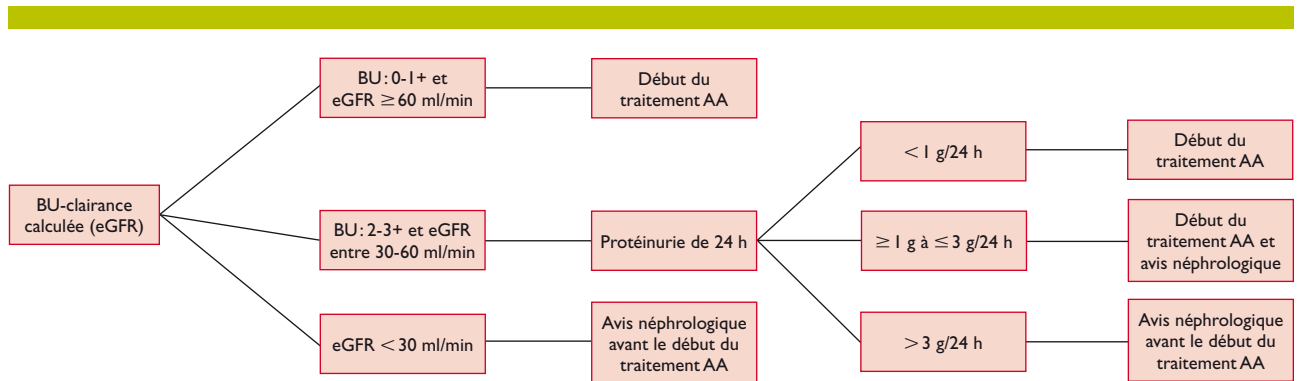


Figure 4. Recherche d'une protéinurie lors du traitement antiangiogénique
 BU: bandelette urinaire; AA: antiangiogénique.

RECOMMANDATIONS EN PRATIQUE CLINIQUE

La gestion de la toxicité des anti-VEGF est importante, d'une part, pour assurer l'administration du traitement oncologique dans de bonnes conditions et, d'autre part, pour éviter des complications cardiovasculaires et rénales aiguës ou chroniques.

En l'absence d'étude prospective, il n'y a actuellement pas de *gold standard* sur la gestion des effets secondaires dus aux traitements antiangiogéniques. On peut néanmoins définir des recommandations cliniques en se basant sur les données des différentes études et des sociétés savantes de cardiologie, néphrologie et oncologie.

Bilan prétraitement antiangiogénique^{3,24-26}

- Evaluation des comorbidités et des facteurs de risque cardiovasculaire.
- Mesure de la tension artérielle en ambulatoire (figure 3) afin d'éviter le risque de surestimation (effet blouse blanche).
- Evaluation cardiologique par un ECG et une échocardiographie (FEVG).
- Estimation de la fonction rénale par la clairance de la créatinine (eGFR).

Tableau 2. Suivi de la tension artérielle lors du traitement antiangiogénique

IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion; ARAll: antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II; AA: antiangiogénique.

Tension artérielle	Attitudes
Tension artérielle normale	<ul style="list-style-type: none"> • Poursuite du contrôle tensionnel mensuel • Pas d'antihypertenseur en l'absence d'une protéinurie > 1 g/24 heures
Hypertension artérielle asymptomatique	<ul style="list-style-type: none"> • Introduction d'un antihypertenseur (privilégier IEC ou ARAll en cas de protéinurie > 1 g/24 heures) • Poursuite du contrôle tensionnel mensuel
Hypertension artérielle symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> • Introduction d'un antihypertenseur (le plus souvent d'emblée bithérapie) • Contrôle tensionnel intensifié, hebdomadaire jusqu'à disparition des symptômes • Si suspicion de complication de l'hypertension artérielle: arrêt du traitement AA et avis spécialisé
Urgence hypertensive	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du traitement AA • Hospitalisation et avis spécialisé urgent

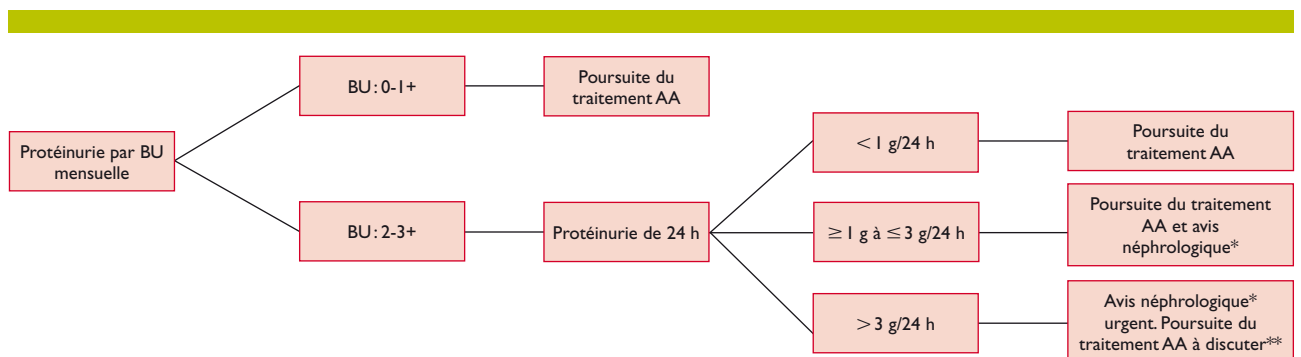


Figure 5. Recherche d'une protéinurie lors du traitement antiangiogénique

BU: bandelette urinaire; AA: antiangiogénique.

*Un traitement antiprotéinurique doit être instauré, de préférence par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou par antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II.

** Si protéinurie stable, absence de syndrome néphrotique sévère et réponse oncologique, le traitement AA peut être poursuivi.



• Recherche d'une protéinurie (figure 4) par la bandelette urinaire (BU).

Dans la majorité des cas, le traitement pourra être initié le jour prévu, indépendamment des valeurs de la pression artérielle et de la protéinurie (sauf HTA maligne, protéinurie massive).

Suivi lors du traitement antiangiogénique

- Contrôle de la TA (tableau 2) initialement hebdomadaire ensuite bimensuel puis mensuel.
- Recherche d'une protéinurie mensuelle (figure 5) par la bandelette urinaire.
- Contrôle mensuel de la fonction rénale (clairance calculée, eGFR).

Si la clairance calculée est supérieure à 30 ml/min: poursuite du traitement antiangiogénique.

Si la clairance calculée est inférieure à 30 ml/min: arrêt du traitement antiangiogénique et avis néphrologique. Une micro-angiopathie thrombotique, une glomérulonéphrite ou une insuffisance rénale rapidement progressive peuvent rarement compliquer le traitement anti-VEGF.

TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ET DE LA PROTÉINURIE 5,7,27,28

Il n'y a pas de traitement standard validé en cas d'HTA et de protéinurie secondaires aux antiangiogéniques. Outre les mesures hygiéno-diététiques, en l'absence de protéinurie, les cinq classes d'antihypertenseurs (IEC, ARAII, β -bloquant, inhibiteur calcique et diurétique thiazidique) peuvent être utilisées en tenant compte de leur profil de toxicité respectif. Néanmoins, des inhibiteurs du CYP3A4, comme le vérapamil et le diltiazem, sont contre-indiqués en cas de traitement par sunitinib ou sorafenib car ces derniers sont métabolisés par ce cytochrome. En cas de protéinurie > 1 g/24 heures, l'utilisation d'un IEC ou d'un ARAII est à privilégier. Notons que le traitement antihypertenseur n'a aucune répercussion sur l'efficacité oncologique du traitement anti-VEGF.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Les molécules antiangiogéniques occupent une place croissante dans le traitement des cancers localement avancés et métastatiques. Malgré un profil de toxicité plus acceptable que les chimiothérapies, des complications cardio-

vasculaires et rénales peuvent apparaître. Devenus incontournables, une meilleure connaissance de leurs mécanismes d'action, de leurs effets secondaires et leurs conséquences à long terme s'impose. Par ailleurs, le rôle de biomarqueur d'efficacité antitumorale de l'hypertension artérielle et de la protéinurie doit être confirmé.²⁹⁻³¹ Autant d'interrogations auxquelles des études prospectives multidisciplinaires devront répondre afin d'améliorer la prise en charge des patients. Des études sont actuellement en cours afin d'évaluer la place des anti-VEGF en situation adjuvante. En outre, de nouveaux agents ciblant VEGF³² (VEGF Trap, immunothérapie cellulaire,...) font leur apparition. Il est, dès lors, manifeste que les traitements antiangiogéniques auront encore, dans le futur, toute notre attention... ■

Implications pratiques

- > Les anti-VEGF font partie des options thérapeutiques pour les cancers localement avancés et métastatiques
- > Ces traitements sont la plupart du temps bien tolérés mais une hypertension artérielle et une protéinurie peuvent apparaître
- > Un contrôle régulier de la pression artérielle et la recherche d'une protéinurie (bandelette urinaire) sont indispensables
- > L'introduction d'un traitement antihypertenseur permet dans la majorité des cas la poursuite du traitement oncologique
- > Une prise en charge pluridisciplinaire est nécessaire

Adresse

Drs Assma Ben Aïssa, Anne-Claude George,
Fatima Zahra El M'Rabet et Nicolas Mach
Pr Pierre-Yves Dietrich
Service d'oncologie
Dr Antoinette Pechère-Bertschi
Service d'endocrinologie, diabétologie et nutrition
Service des spécialités de médecine
HUG, 1211 Genève 14
assma.benaïssa@hcuge.ch
anne-claude.george@hcuge.ch
fatimazahra.elmrabet-labib@hcuge.ch
nicolas.mach@hcuge.ch
pierre-yves.dietrich@hcuge.ch
antoinette.pechere@hcuge.ch

Bibliographie

- * Hicklin D, Ellis L. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005;23:1011-27.
- Silvestre J, Lévy B, Tedgui A. Mechanisms of angiogenesis and remodelling of the microvasculature. *Cardiovasc Res* 2008;78:201-2.
- ** Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques. *Nephrol Ther* 2008;4:602-15.
- Albini A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14-25.
- Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: What the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:564-75.
- Aparicio-Gallego G, Afonso-Afonso F, Léon-Mateos L, et al. Molecular basis of hypertension side effects induced by sunitinib. *Anticancer Drugs* 2011;22:1-8.
- Yeh E, Bickford C. Cardiovascular complications of cancer therapy. Incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231-47.
- Mourad J, Levy B. Mechanisms of antiangiogenic-induced arterial hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2011;13:289-93.
- Bhargava P. VEGF kinase inhibitors: How do they cause hypertension? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;297:R1-5.
- ** Stortecky S, Suter T. Insights into cardiovascular side-effects of modern anticancer therapeutics. *Curr Opin Oncol* 2010;22:312-7.
- Kaikita K, Fogo A, Ma L, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency prevents hypertension and vascular fibrosis in response to long-term nitric oxide synthase inhibition. *Circulation* 2001;104:839-44.
- Björck H, Eriksson P, Alehagen U, et al. Gender-specific association of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism with central arterial blood pressure. *Am J Hypertens* 2011;24:802-8.



- 13** Kappers M, van Esch J, Sluiter W, et al. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. *Hypertension* 2010;56:675-81.
- 14** Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty K, et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol* 2006;24:1363-9.
- 15** Mir O, Mouthon L, Alexandre J, et al. Bevacizumab-induced cardiovascular events: A consequence of cholesterol emboli syndrome? *JNCI* 2007;99,1:85-6.
- 16** Minami M, Matsumoto S, Horiuchi H. Cardiovascular side-effects of modern cancer therapy. *Circ J* 2010;74:1779-86.
- 17** Chen M. Cardiac dysfunction induced by novel targeted anticancer therapy: An emerging issue. *Curr Cardiol Rep* 2009;11:167-74.
- 18** Boehm S, Rothermundt C, Hess D, et al. Antiangiogenic drugs in oncology: A focus on drug safety and the elderly – A mini-review. *Gerontology* 2010;56:303-9.
- 19** Monsuez J, Charniot J, Vignat N, et al. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol* 2010;144:3-15.
- 20** * Izzedine H, Massard C, Spano J, et al. VEGF signaling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010;46:439-48.
- 21** Zhu X, Wu S, Dahut W, et al. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: Systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:186-93.
- 22** Miller K, Chap L, Holmes F, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:792-9.
- 23** Wu S, Kim C, Baer L, et al. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1381-9.
- 24** Eremina V, Jefferson J, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129-36.
- 25** Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl. 5):v277-82.
- 26** Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: A position statement from the Heart failure association of the European society of cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1-10.
- 27** Mir O, Coriat R, Ropert S, et al. Treatment of bevacizumab-induced hypertension by amlodipine. *Invest New Drugs* 2010, epub ahead of print.
- 28** Langenberg M, van Herpen C, De Bono J, et al. Hypertension after vascular endothelial growth factor signaling inhibition therapy: Results from a phase II randomized, factorial, double-blind study of Cediranib in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2009;27:6152-9.
- 29** Rini B, Cohen D, Lu D, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:763-73.
- 30** van Heeckeren W. Hypertension, proteinuria, and antagonism of vascular endothelial growth factor signaling: Clinical toxicity, therapeutic target, or novel biomarker? *J Clin Oncol* 2007;25:2993-5.
- 31** Karachaliou N, Saloustros E, Vamvakas L, et al. Proteinuria and favourable clinical response in a patient receiving paclitaxel + bevacizumab for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21:1729-35.
- 32** Jin K, Shen Y, He K, al. Aflibercept (VEGF Trap): One more double-edged sword of anti-VEGF therapy for cancer? *Clin Transl Oncol* 2010;12:526-32.

* à lire

** à lire absolument