

# Angiogenèse et cancer du sein : savoir prédire en recherchant les cellules endothéliales circulantes ?

**Joseph Gligorov**, Oncologie médicale, APHPTenon, Cancer-Est, Paris

Si personne ne doute de l'intérêt potentiel des thérapies antiangiogéniques, si nul ne souhaite les classer ailleurs que dans les thérapies ciblées (surtout depuis la présentation des résultats de l'essai paclitaxel-bevacizumab à l'ASCO 2005), force est de constater que cette thérapie ciblée souffre de l'absence d'identification claire de facteur(s) prédictif(s) d'efficacité.

Les résultats de plusieurs études ont été présentés résumant les

différentes voies de recherche sur les facteurs prédictifs de réponse. Une actualisation des résultats de l'essai de phase II avec le sunitinib portant cette fois-ci sur une sous-étude biologique conclut à un taux de réponse objective en monothérapie de 11 % chez des patientes réfractaires en situation métastatique aux anthracyclines et taxanes [1]. Il existe certes une association non statistiquement significative d'augmentation du VEGF plasmatique et de baisse des récepteurs solubles au VEGF

(VEGFR-2 et VEGFR-3) à l'initiation du traitement, mais cette variation n'est que transitoire le premier mois et non liée à l'efficacité du traitement. En revanche, il y a clairement un lien statistique entre la baisse de la fraction soluble de KIT (sKIT) et la survie globale sans progression et survie globale.

Ces résultats concernant notamment le récepteur VEGFR-2 ont également été retrouvés par une autre équipe évaluant la place du bevacizumab en situation néoadjuvante [2].

Le VEGF est un facteur de prolifération et de survie des cellules endothéliales. Une fraction de cellules endothéliales circulantes est potentiellement détectable et identifiable par de nouvelles techniques. Par ailleurs, il existe, semble-t-il, un lien entre le taux de cellules endothéliales circulantes (CEC) et la progression tumorale amenant naturellement les équipes à travailler sur la corrélation entre ce paramètre et la réponse aux différents traitements.

L'équipe de Messine a regardé chez 22 patientes ayant un cancer HER2 positif traité en situation métastatique par trastuzumab la corrélation entre la réponse au traitement et le taux de CEC [3]. Il existe une corrélation statistique très nette entre

la décroissance du taux de CEC à 6 semaines et la réponse au traitement. Cette différence très nette est un argument rationnel potentiel pour l'utilisation de thérapies combinées anti-VEGF et anti-HER2 comme ceci a été évoqué pour de futurs essais utilisant le trastuzumab et le bevacizumab. Une autre équipe a également exploré la corrélation entre la variation du taux de CEC et la réponse à un traitement combiné par létrozole et bevacizumab dans une population de patientes métastatiques avec un cancer hormonodépendant. Il existe également une corrélation entre le taux de CEC décroissant et la réponse au traitement combiné [4].

Par ailleurs, il a également été évoqué sur une petite série de

patientes (n = 25) qu'il existait un lien net entre le taux de CEC et l'extension initiale de la maladie [5].

L'ensemble de ces éléments nous conduit donc clairement vers une réflexion stratégique qui pourrait être celle de l'évaluation de l'intérêt et de l'efficacité d'un traitement ciblé anti-VEGF dans le cancer du sein en fonction du taux initial de CEC et de sa variation sous traitement. Nous tenons peut-être enfin un paramètre prédictif...

1. Deprimo SE, *et al.* ASCO 2006 ; abstr 578.
2. Walshe JM, *et al.* ASCO 2006 ; abstr 13003.
3. Spadaro P, *et al.* ASCO 2006 ; abstr 579.
4. Rugo HS, *et al.* ASCO 2006 ; abstr 3039.
5. Naik R, *et al.* ASCO 2006 ; abstr 616