



VEGF(s) et cancers du sein : une cible thérapeutique différente en fonction du moment.

Discussions à l'ASCO 2007.

Joseph Gligorov,
Service d'oncologie médicale, APHP Tenon, Cancer Est, Paris

De nombreux articles ont traité à ce jour dans *VEGF Actu* de l'importance des mécanismes d'angiogenèse tumorale dans les processus évolutifs des cancers et plus particulièrement du cancer du sein. Toutefois, plusieurs articles viennent étayer l'importance du contrôle de ce paramètre en situation très précoce de la maladie, encore faut-il s'accorder sur la définition du terme précoce.

En situation dite non métastatique, il vient d'être de nouveau montré qu'il existait une forte corrélation entre les taux de VEGF-A et -C et les critères pronostiques anatomopathologiques classiques que sont la densité vasculaire lymphatique, la densité micro-vasculaire, le niveau d'atteinte ganglionnaire impactant la survie au long cours [1]. Par ailleurs, il a été récemment montré que VEGF-C préparait finalement au niveau tumoral un environnement favorable à la migration cellulaire vers les ganglions, mais ne conférait pas à la cellule tumorale, intrinsèquement, un avantage en survie ou pro-

lifération [2]. Le principal paramètre biologique tumoral d'agressivité utilisé en routine comme facteur pronostique et prédictif qu'est HER-2 n'est d'ailleurs pas associé de façon systématique au niveau d'expression de VEGF [3]. VEGF peut donc être un indicateur du potentiel métastatique de la maladie dans cette situation et les thérapeutiques anti-VEGF auront peut-être un impact dans cette situation sans pour autant avoir d'impact direct sur la croissance tumorale : empêcher la « nidation » sans action directe sur la prolifération.

La situation métastatique diffère pour le thérapeute. L'urgence est au contrôle de la maladie visible et l'optimisation des schémas de traitement. Cependant, dans cette situation, l'utilisation d'anti-VEGF (bevacizumab) entraîne un bénéfice clinique en survie sans progression notamment lorsque le traitement est instauré précocement [4, 5]. Les mécanismes d'action pourraient être liés à une synergie entre la chimiothérapie et l'anti-VEGF

ayant cette fois-ci une action de normo-vascularisation entraînant une meilleure pénétration et diffusion des agents anticancéreux [6]. Mais pourquoi une efficacité plus marquée en stade précoce ? Si la masse tumorale à traiter est toujours moins importante en situation précoce, le pool de cellules tumorales circulantes et de micrométastases l'est également, expliquant peut-être l'intérêt de l'utilisation précoce des anti-angiogéniques non seulement afin d'améliorer l'impact des traitements sur la maladie visible, mais également empêcher la poursuite de la « nidation » d'autres cellules tumorales dans d'autres sites métastatiques.

Références

1. Mohammed RA, et al. *Br J Cancer* 2007 ; 96 : 1092-100.
2. Hoshida T, et al. *Cancer Res* 2006 ; 66 : 8065-75.
3. Choi WW, et al. *Mod Pathol* 2005 ; 18 : 143-52.
4. Miller KD, et al. *SABCS* 2005 : abstract 3.
5. Miller KD, et al. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 792-9.
6. Jain RK, et al. *Nat Clin Pract Oncol* 2006 ; 3 : 24-40.