

Cancer du sein

Cancer du sein et angiogenèse

Joseph Gligorov,
 Université Paris VI, CancerEst, APHP Tenon, Paris

Pour le centenaire de l'AACR, 9 sessions ont spécifiquement porté sur l'angiogenèse. Si plus de 500 abstracts ont porté sur le cancer du sein, 1/5^e environ ont eu pour objectif principal ou comme approche secondaire, de rattacher les mécanismes angiogéniques de la carcinogenèse ou des thérapeutiques du cancer du sein. Au terme de cette recherche il a fallu extraire l'essentiel. Restant clinicien, j'ai tenté dans les lignes qui suivent de classer ces communications en fonction de leur impact clinique actuel ou futur, raison pour laquelle vous retrouverez les découvertes pour demain et les découvertes pour après-demain... Bonne lecture.

Les découvertes pour demain

Dans les domaines thérapeutiques, l'AMG 706 est un nouveau TKI multi-cible (VEGF, PDGF, Ret, Kit). De façon intéressante, si cette molécule n'entraîne pas d'effet anti-tumoral direct *in vitro* sur les différentes lignées témoignant de l'absence d'effet anti-tumoral direct, on note que l'action sur des xénogreffes de ces tumeurs issues de lignées est importante et donc, non seulement valide une évaluation préclinique anti-tumorale bien particulière des anti-angiogéniques, mais également leur intérêt potentiel dans les stades précoces de la maladie. Le développement clinique de l'AMG 706 est parti [1]...

L'évaluation *in vivo* des effets anti-angiogéniques en clinique des nouvelles thérapeutiques est également essentielle. Sachant que l'intégrine $\alpha\beta 3/5$ est présente à la surface des cellules endothéliales, une scintigraphie utilisant un peptide reconnaissant l'intégrine et couplé au 18Fluor ([18F]AH-11585) a été évaluée dans un essai de phase I comme outil de caractérisation des sites métastatiques. Il s'est révélé très performant avec une excellente sensibilité mais surtout spécificité. Un nouvel outil bientôt en clinique pour l'évaluation précoce de l'effet anti-angiogénique de nos thérapeutiques [2] ?

Les découvertes pour après-demain

Dans le domaine physiopathologique, on notera le travail de l'équipe d'Anvers qui s'est intéressée aux caractéristiques de la lymphangiogenèse au niveau de la tumeur mammaire primitive et des sites métastatiques ganglionnaires. Ce travail ne portant que sur 20 tumeurs confirme des travaux ultérieurs précliniques sur une lymphangiogenèse ganglionnaire plutôt médiée par VEGFA au niveau ganglionnaire et VEGFD et à moindre niveau C au niveau de la tumeur primitive [3]. Sachant que l'expression de HER2 et COX2 influence le degré d'expression de VEGFC, des stratégies de thérapeutiques ciblées antiCOX2 et antiHER2 combinées pourraient avoir un impact

sur le VEGFC, et par conséquent être une future, approche thérapeutique [4].

Dans le cadre de l'angiogenèse, la compréhension de l'interaction entre la tumeur et le microenvironnement est essentielle. Plusieurs équipes travaillent sur cet aspect et il semble sur des modèles précliniques qu'une action dirigée contre les cellules endothéliales et les macrophages [5] (sécrétors de cytokines et entre autre de VEGF) puisse avoir une action bloquante sur l'apparition de métastases à distance *via* une action anti-angiogénique. Le produit utilisé est une prodrogue de la doxorubicine à faible dose (métronomique) dont l'action est site-dépendante, puisque activée en présence de legumain (endopeptidase présente à la surface des macrophages et des cellules endothéliales) [6]. L'inhibition de cette protéine de surface a également été identifiée par une autre équipe comme une cible thérapeutique potentielle de l'angiogenèse [7].

Références

1. Coxon A, *et al.* Proc AACR 2007 : abst 2133.
2. Kenny L, *et al.* Proc AACR 2007 : Late braking abstracts.
3. Van den Eynden, *et al.* Proc AACR 2007 : abst 3003.
4. Lala PK, *et al.* Proc AACR 2007 : abst 3001.
5. Wyckoff J, *et al.* Proc AACR 2007 : abst 2985.
6. Guo F, *et al.* Proc AACR 2007 : abst 2643.
7. Liu Y, *et al.* Proc AACR 2007 : abst 2090.