

Cancer du sein et angiogenèse : peu..., mais pas rien !

Joseph Gligorov

Service d'oncologie médicale, Institut universitaire de cancérologie, APHP Tenon, Paris, France

<joseph.gligorov@tnn.aphp.fr>

1. L'étude LEA, récemment publiée, n'avait pu montrer l'intérêt d'associer le bévacizumab au traitement hormonal (létrazole ou fluvestrant) de première ligne des cancers du sein métastatiques hormono-dépendants. Cette étude a été complétée par une étude pharmacogénétique qui a montré que des polymorphismes de gènes impliqués dans le contrôle de la pression artérielle étaient associés d'une part, au risque d'HTA et, d'autre part, à des paramètres de survie, du fait que la présence d'une HTA était associée à une amélioration de ces paramètres. En revanche, l'étude ALLIANCE a montré, dans cette même situation, l'intérêt d'associer le bévacizumab au létrazole en ce qui concerne la survie sans progression.

2. Un essai de phase II a montré l'intérêt d'ajouter le pazopanib, un inhibiteur de tyrosine kinase anti-récepteurs du VEGF, à l'hormonothérapie des cancers métastatiques du sein par inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase en situation de progression précoce.

3. En situation néo-adjuvante, une étude randomisée a montré l'intérêt de l'addition du bévacizumab à une chimiothérapie séquentielle (anthracyclines puis taxanes) sur la réponse complète histologique.

Certains diraient que cette édition du congrès de l'ASCO ne fût pas une « très grande édition » pour la cancérologie mammaire et les approches anti-angiogéniques. Une recherche sur le site du congrès de l'ASCO des termes « *VEGF, angiogenesis, breast cancer* » ne retrouve à peine qu'une vingtaine d'abstracts. Pourtant, quelques informations sont tout de même intéressantes pour la pratique clinique et la compréhension de l'intérêt des approches anti-angiogéniques.

Anti-angiogéniques et cancers du sein hormono-dépendants

La communication la plus importante sur le plan clinique a été l'étude PALOMA 3 [1].

Il s'agit d'un essai de phase III randomisé en double aveugle, évaluant le fulvestrant avec (347 patientes) ou sans (174 patientes) palbociclib chez des patientes ménopausées ou non ayant un cancer du sein métastatique RH⁺, HER2⁻ ayant progressé après un premier traitement anti-hormonal. Le critère principal de l'étude était la survie sans progression. La médiane de survie sans progression était de 9,3 mois pour le bras avec palbociclib, contre 3,8 mois pour le bras sans palbociclib (HR = 0,422 [95% CI : 0,318-0,560], p < 0,000001). Pourtant, plusieurs études, ces dernières années, avaient essayé d'améliorer les traitements antihormonaux en situation métastatique en y adjoignant une thérapie ciblée. Parmi celles-ci, le bévacizumab a été étudié dans deux essais randomisés. L'étude LEA,

Mots clefs : cancers du sein, anti-angiogéniques

publiée cette année dans le *Journal of Clinical Oncology* a comparé, en première ligne métastatique, un traitement antihormonal (létrazole ou fulvestrant) au même traitement associé au bévacizumab [2]. Cette étude a inclus 380 patientes ; elle est considérée comme négative (HR = 0,83 [95% CI : 0,65-1,06], p = 0,126), malgré une survie sans progression passant de 14,4 mois à 19,3 mois. Une analyse de l'influence de l'hypertension artérielle (HTA) associée à 11 polymorphismes de gènes associés à l'HTA (ACE, AGTR1, AGT, VEGF, ADRB1, ADRB2, GNB3, NOS3) chez 117 patientes a été présentée au congrès cette année [3]. Dans la population générale, les patientes ayant présenté une HTA ont une meilleure survie sans progression, de 21,9 mois vs 12 mois (HR = 0,55 [95% CI : 0,43-0,71], p < 0,001), mais également une survie globale améliorée, passant de 41,6 mois à 48,6 mois (HR = 0,55 [95% CI : 0,38-0,79], p = 0,001). Cette différence a été retrouvée dans la population étudiée pour le polymorphisme. Les variants rs1799752 (287pbIN/DEL) de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et rs5186 (M235T) du récepteur de type 1 de l'angiotensine étaient associés à un risque plus élevé d'HTA (p < 0,05). Les auteurs, avec les limites d'une petite étude de population, ont retrouvé une corrélation entre rs1799752 (287pbIN/DEL) et la survie sans progression (p = 0,04), ainsi que le polymorphisme VEGF2578 et la survie globale (p = 0,0045). La seconde étude évaluant l'impact de l'adjonction du bévacizumab à un traitement antihormonal en phase métastatique a également été présentée au congrès. Il s'agit de l'étude CALGB 40503 (ALLIANCE)/CTSU 40503/NCT00601900 qui a inclus 352 patientes en première ligne métastatique et comparé le létrazole

avec ou sans bévacizumab [4]. Cette étude est positive en faveur du bras « association », avec une amélioration de la survie sans progression passant de 16 mois à 20 mois (HR = 0,74 [95% CI : 0,58-0,95], $p = 0,016$), sans impact toutefois sur la survie globale passant de 41 mois à 47 mois (HR = 0,84 [95% CI : 0,61-1,15], $p = 0,27$) (figure 1).

Les résultats d'un essai de phase II explorant l'association du pazopanib à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (IANS) ont également été présentés [5]. Dans cette étude, le pazopanib a été ajouté au traitement de patientes traitées par IANS et progressant après un mois d'exposition à ce traitement. Le pazopanib à la posologie de 800 mg/jour a été ajouté au létrozole ou à l'anastrozole. Malgré 30 % d'arrêts du traitement pour toxicité, le taux de bénéfice clinique à 12 semaines est de 44 % et à 24 semaines de 22,2 %. Cette étude est une preuve de concept préclinique de l'intérêt potentiel des anti-angiogéniques dans la population hormono-résistante.

Facteurs prédictifs de réponse aux traitements anti-angiogéniques en situation néoadjuvante

L'essai randomisé de phase II NeoAva, a évalué l'impact de l'addition du bévacizumab à une chimiothérapie séquentielle (anthracyclines puis taxanes) sur la réponse complète histologique (pCR) pour des cancers de taille $\geq 25 \text{ mm}^3$ [7]. Les auteurs ont rapporté une augmentation du taux de pCR en cas d'utilisation du bévacizumab (10,6 % vs. 21,1 %), mais plus dans la population hormono-dépendante (9 patients sur 12) que dans la population n'exprimant pas les récepteurs (5 patients sur 9). Une étude génomique a montré, dans la population hormono-dépendante, une expression plus importante des gènes impliqués dans la réponse immune chez les patients ayant obtenu une pCR.

Un autre essai néoadjuvant, BEVERLY2, avait évoqué l'impact du bévacizumab en associa-

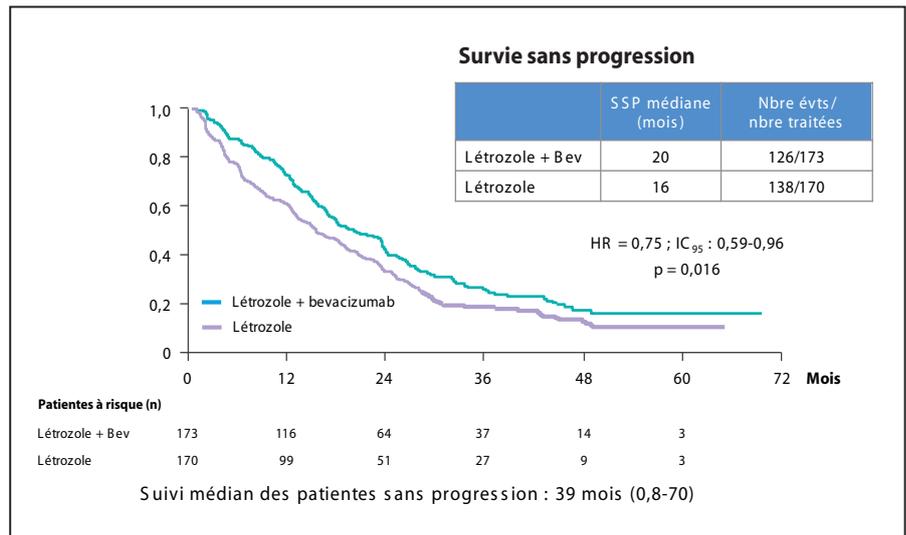


Figure 1.

tion avec la chimiothérapie dans les cancers du sein inflammatoires HER2 positifs [8]. À partir du plasma des patients traités dans cette étude, les auteurs ont montré qu'un taux élevé de MMP2 associé à des valeurs faibles de MMP9 à l'initiation du traitement sont des facteurs pronostiques importants [9].

Même si le congrès de l'ASCO 2015 n'a pas été une « grande année » en ce qui concerne les traitements anti-angiogéniques dans le cancer du sein, leur utilisation optimale et leur intérêt éventuel en association avec les traitements immuno-modulateurs rendent nécessaire de continuer à s'intéresser à ce domaine de la recherche clinique.

Liens d'intérêts : L'auteur n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Turner NC, Ro J, Andre F *et al.* PALOMA3: A double-blind, phase III trial of fulvestrant with or without palbociclib in pre- and post-menopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on prior endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : ASCO Proceedings LBA502.
2. Martin M, Loibl S, von Minckwitz G *et al.* Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to endocrine therapy as first-line treatment for advanced breast cancer: the letrozole/fulvestrant and avastin (LEA) study. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : 1045-1052.

3. de la Haba-Rodriguez J, Morales S, Guerrero A *et al.* Bevacizumab plus letrozole (LEA clinical trial phase III). Using hypertension for finding biomarkers of efficacy. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : ASCO Proceedings A2524.
4. Dickler MN, Barry WT, Cirincione CT *et al.* Phase III trial evaluating the addition of bevacizumab to letrozole as first-line endocrine therapy for treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer: CALGB 40503 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : ASCO Proceedings A501.
5. Majure MC, Melisko ME, Karwatet AR *et al.* Role of pazopanib (PZ) in modulating hormone resistance in advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : ASCO Proceedings A529.
6. Engebraaten O, Silwal-Pandit L, Moller EK *et al.* Molecular characteristics in breast cancer tumors treated with neoadjuvant chemotherapy with and without bevacizumab: Results from NeoAva—Randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : ASCO Proceedings A2523.
7. Mego M, Cingelova S, Cierna Z *et al.* Correlation between CD3+ tumor infiltrating lymphocytes and plasma cytokines in primary breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : ASCO Proceedings A2523.
8. Pierga JY, Petit T, Delozier T *et al.* Neoadjuvant bevacizumab, trastuzumab, and chemotherapy for primary inflammatory HER2-positive breast cancer (BEVERLY-2): an open-label, single-arm phase 2 study. *Lancet Oncol* 2012 ; 4 : 375-84.
9. Tabouret E, Goncalves A, Bertucci F *et al.* Effect of high MMP2 and low MMP9 baseline serum levels on outcome in patients with HER2-positive inflammatory breast cancer (IBC) treated with bevacizumab (BEV)- and trastuzumab (TRA)-based neoadjuvant chemotherapy (NAC) in the BEVERLY 2 study. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 : ASCO Proceedings A600.