



Brèves de l'AERIO

AERIO News in Brief

Favoriser l'angiogenèse : une nouvelle stratégie pour améliorer l'efficacité de la chimiothérapie

Dual-Action Combination Therapy Enhances Angiogenesis while Reducing Tumor Growth and Spread

Wong PP, Demircioglu F, Ghazaly E, et al. (2015) *Cancer Cell* 27: 123–37

P. Gougis · A. Gazzah (relecture)

© Lavoisier SAS 2015

Introduction

Les agents antiangiogéniques n'ont pas tenu toutes leurs promesses à la fois en monothérapie et en combinaison. Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer leur efficacité limitée, notamment en combinaison avec les chimiothérapies :

- ils entraînent une diminution de la diffusion tumorale des chimiothérapies associées ;
- ils favorisent l'hypoxie tumorale ;
- ils seraient responsables d'une augmentation du risque métastatique [1].

A contrario, améliorer la diffusion intratumorale des chimiothérapies en améliorant la perfusion tumorale pourrait être une piste intéressante.

Le cilengitide est un peptide cyclique ciblant l'intégrine $\alpha v\beta 3/\alpha v\beta 5$ et qui inhibe le motif RGD (tripeptide Arg-Gly-Asp impliqué dans l'adhésion cellulaire). Initialement développé comme antiangiogénique, il est proangiogénique à faibles doses.

Le vérapamil est un inhibiteur des canaux calciques qui augmente la dilatation des vaisseaux et le flux sanguin.

Matériel et méthodes

Différentes combinaisons, incluant le cilengitide faible dose (dose proangiogénique), le vérapamil et la gemcitabine 75 et 200 mg/kg d'abord, puis le cisplatine, ont été testées initialement sur des lignées cellulaires, puis sur des modèles de cancer murin et enfin sur des modèles de xéno greffe de cancer humain du poumon et du pancréas.

La vascularisation tumorale était évaluée en échographie de contraste et la concentration intratumorale de gemcitabine mesurée par spectrométrie de masse.

Résultats

Sur les différentes combinaisons testées, on observe une augmentation de la réponse tumorale avec la combinaison cilengitide-vérapamil-gemcitabine 75 mg/kg par rapport à la gemcitabine seule à la dose de 200 mg/kg dans les modèles de cancers murins et de xéno greffes de cancer du pancréas. Le même résultat est obtenu en utilisant du cisplatine à la place de la gemcitabine dans le modèle de xéno greffe de cancer du poumon.

Sur l'ensemble des échantillons traités, le cilengitide augmente d'environ 50 % la vascularisation tumorale. Le vérapamil seul n'a pas d'influence sur la quantité de vaisseaux, mais augmente leur diamètre et améliore la perfusion tumorale en échographie de contraste. On observe par ailleurs, avec la combinaison des trois molécules, une augmentation de la quantité de gemcitabine intratumorale.

P. Gougis (✉)
AERIO
e-mail : paul.gougis@gmail.com

A. Gazzah
Équipe du DITEP, Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant,
F-94800 Villejuif, France

Plusieurs mécanismes sont mis en évidence pour expliquer cette augmentation :

- la combinaison cilengitide–vérapamil augmente la production tumorale des enzymes impliquées dans le transport intracellulaire de la gemcitabine : ENT1 et 2 (*equilibrative nucleoside transporter*) et CNT3 (*concentrative nucleoside transporter*) [2] ;
- elle diminue les enzymes qui catabolisent la gemcitabine (cytidine-desaminase) ;
- in vitro, elle augmente la recapture de la gemcitabine. Il semble que l'origine de ce mécanisme soit l'inhibition de la P-glycoprotéine par le vérapamil, protéine d'efflux bien connue de la gemcitabine.

Un autre point important est la diminution des toxicités. Lorsque l'on compare les souris traitées par de la gemcitabine 75 mg/kg (équivalent à une dose humaine entre 600 et 1 200 mg/m²), elles présentent des effets secondaires nettement plus marqués que celles traitées par la combinaison cilengitide–vérapamil–gemcitabine 75 mg/kg.

Conclusion

Le cilengitide associé au vérapamil augmente la perfusion et diminue l'hypoxie tumorale, entraînant une meilleure efficacité de la gemcitabine. Cette combinaison permet d'obtenir des réponses tumorales plus longues, d'améliorer la survie des souris et de diminuer l'apparition des métastases hépatiques en comparaison aux mêmes doses de gemcitabine en monothérapie (75 mg/kg) ou même plus élevées (200 mg/kg).

Commentaires de l'étude

Ces résultats obtenus sur des modèles de xénogreffe de cancer du poumon et de pancréas mettent en évidence une stratégie novatrice consistant à améliorer la perfusion de la tumeur pour augmenter l'efficacité de la chimiothérapie associée.

Ils soulèvent aussi la question du véritable mode d'action des antiangiogéniques : le bevacizumab, lors du sevrage en VEGF, permet pendant un court laps de temps une « normalisation » vasculaire de la tumeur [3] ; avant l'apparition de l'hypoxie et de l'effet antitumoral théorique. Cette fenêtre de normalisation (qui dure moins d'une semaine) ne serait-elle pas le mécanisme expliquant le relatif succès du bevacizumab en combinaison avec les chimiothérapies standard ?

La combinaison cilengitide–vérapamil avec la chimiothérapie semble augmenter la spécificité antitumorale de la chimiothérapie, améliorant ses effets avec des doses plus faibles et diminuant nettement les effets secondaires.

Cette combinaison semble donc prometteuse et pourrait être envisagée chez l'homme dans une étude de phase I.

Références

1. Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, et al. (2009) Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell* 15: 232–9
2. Eltzschig HK, Abdulla P, Hoffman E, et al. (2005) HIF-1-dependent repression of equilibrative nucleoside transporter (ENT) in hypoxia. *J Exp Med* 202: 1493–505
3. Carmeliet P, Jain RK (2011) Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 10: 417–27

Traitement par goséréline pour prévenir l'insuffisance ovarienne précoce chez les patientes recevant une chimiothérapie adjuvante pour un cancer du sein

Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy

Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. (2015) *New Engl J Med* 372: 923–32

C. Bonnet · A. Cessot (commentaires)

Introduction

L'insuffisance ovarienne (IO) prématurée est un des effets secondaires les plus fréquents et les plus invalidants chez les femmes recevant une chimiothérapie pour un cancer du sein, menant entre autres à une ostéoporose et une infertilité précoces. Ces considérations, notamment en termes d'infertilité, sont prises en compte par les patientes dans les choix de traitements malgré le bénéfice évident de la chimiothérapie adjuvante [1]. Les analogues de la GnRH, en diminuant la maturation folliculaire et la division ovocytaire, ont jusqu'à présent donné des résultats peu convaincants pour la prévention de l'apparition d'IO précoce après chimiothérapie [2,3].

L'objectif de l'étude POEMS/S0230, phase III internationale randomisée contre placebo, était d'évaluer si l'administration de goséréline (agoniste de la GnRH) pendant la chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante chez les patientes traitées pour un cancer du sein localisé n'exprimant pas de récepteurs hormonaux permettait de réduire le taux d'IO deux ans après le traitement.

Patientes et méthodes

Les patientes, incluses dans l'étude présentaient un cancer du sein de stades I à IIIA, n'exprimant pas de récepteurs aux estrogènes et à la progestérone (RE et RP-), devaient recevoir une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante par cyclophosphamide et devaient avoir entre 18 et 49 ans. Les patientes étaient randomisées de manière équilibrée entre un groupe recevant de la goséréline associée à la chimiothérapie et un groupe recevant un placebo associé

à la chimiothérapie. La goséréline était administrée par voie sous-cutanée (3,6 mg) toutes les quatre semaines, débutant une semaine avant la chimiothérapie et se terminant deux semaines avant ou deux semaines après la dernière injection de chimiothérapie. L'objectif principal de l'étude était de comparer le taux d'IO entre les deux groupes à deux ans. L'IO était définie par une aménorrhée de plus de six mois associée à un taux de FSH abaissé. Le nombre de patientes nécessaire était de 416 pour mettre en évidence une réduction absolue de 15 % du taux d'IO à deux ans.

Résultats

Bien que l'essai ait été clos prématurément en raison d'un manque de financement, 257 patientes ont été randomisées dans l'essai entre 2004 et 2011 et 218 ont pu être évaluées (groupe goséréline : $n = 105$; groupe chimiothérapie seule : $n = 113$) avec un suivi médian de 4,1 ans. L'âge médian des patientes était de 38 ans, et 91 % des patientes recevaient une chimiothérapie à base d'anthracyclines. Chez les patientes pour lesquelles à la fois le statut menstruel et le taux de FSH étaient disponibles, le taux d'IO était de 22 % ($n = 15/69$) dans le groupe chimiothérapie seule contre 8 % ($n = 5/66$) dans le groupe goséréline ($p = 0,002$; OR : 0,30, IC 95 % : [0,10–0,87]). Le taux de grossesse était plus important chez les femmes traitées par goséréline (21 % [$n = 22/105$] contre 11 % [$n = 12/113$]) ; ($p = 0,03$; OR : 2,45, IC 95 % : [1,09–5,51]). Enfin, la survie globale à quatre ans était de 92 % chez les patientes traitées par goséréline contre 82 % chez les patientes traitées par chimiothérapie seule (HR : 0,43, IC 95 % : [0,18–1,00] ; $p = 0,05$).

Conclusion

Malgré la présence de nombreuses données manquantes, l'ajout de goséréline à la chimiothérapie chez les patientes traitées pour un cancer du sein localisé RH- permet de réduire le taux d'IO précoce et de protéger la fonction ovarienne.

C. Bonnet (✉)

AERIO

e-mail : clement.bonnet@gmx.com

A. Cessot

Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques,
F-75014 Paris, France

Commentaires

Cette étude apporte de nouveaux arguments en faveur d'un traitement par agonistes de la GnRH pour prévenir l'apparition d'IO précoce après chimiothérapie chez les patientes traitées pour un cancer du sein localisé. Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une récente méta-analyse mettant en évidence que l'ajout d'agonistes de la GnRH à la chimiothérapie permettait de réduire le risque d'IO précoce de 57 % [4]. Proposer un traitement par agonistes de la GnRH chez les patientes présentant un cancer du sein localisé RH- paraît donc être une option thérapeutique pour limiter l'impact de la toxicité gonadique de la chimiothérapie, malgré le faible nombre de patientes recrutées dans l'essai. Les conclusions concernant l'influence sur la survie globale et sans progression semblent néanmoins difficiles à interpréter compte tenu du faible effectif des patientes et surtout de l'absence de stratification sur la maladie initiale. Une des questions à résoudre dans les prochaines années sera l'efficacité réelle des agonistes de la GnRH en termes de survie globale qui devra être confirmée sur de plus grands effectifs et dans d'autres pathologies tumorales. La transposition de ces résultats aux patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant semble difficilement envisageable, une

grossesse devant être évitée si possible pendant dix ans chez ces patientes. Dans tous les cas, un critère de jugement prenant en compte le nombre réel de grossesses paraît être plus pertinent en ce qui concerne les questions de fertilité plutôt que les dosages hormonaux.

Références

1. Senkus E, Gomez H, Dirix L, et al. (2014) Attitudes of young patients with breast cancer toward fertility loss related to adjuvant systemic therapies. EORTC study 10002 BIG 3-98. *Psychooncology* 23: 173–82. <http://doi.org/10.1002/pon.3384>
2. Oktay K, Sönmez M, Oktem O, et al. (2007) Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. *The Oncologist* 12: 1055–66. <http://doi.org/10.1634/theoncologist.12-9-1055>
3. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. (2011) Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 306: 269–76. <http://doi.org/10.1001/jama.2011.991>
4. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, et al. (2014) Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev* 40: 675–83. <http://doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.12.001>