

Bevacizumab et cancers du sein

Joseph Gligorov

Service d'oncologie médicale, APHP Tenon-APREC, UPMC, Paris

<joseph.gligorov@tnn.aphp.fr>

Trois années après l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'association bevacizumab-paclitaxel dans le cancer du sein, les choses ont quelque peu évolué en ce qui concerne la place des anti-angiogéniques dans cette indication.

Tout d'abord en ce qui concerne les médicaments disponibles, seul le bevacizumab a régulièrement démontré la preuve de son efficacité en association avec la chimiothérapie (capécitabine ou taxanes). En effet, depuis juillet dernier une AMM européenne qui s'appuie sur les résultats de l'étude RIBBON1 élargit nos possibilités d'utilisation de ce médicament [1]. Si la FDA a clairement remis en question l'intérêt de l'utilisation du bevacizumab associé au paclitaxel hebdomadaire [2] (malgré l'absence de décision finale qui autorise nos collègues d'outre-Atlantique à poursuivre l'utilisation de cette combinaison), ce sont surtout les résultats de l'étude AVADO [3] et très probablement l'impact économique de l'utilisation du bevacizumab plus que le niveau de preuve scientifique qui ont motivé certains décideurs... Quoiqu'il en soit, une réduction du risque de progression de l'ordre de 30 % se traduisant par une augmentation médiane de survie de près de 3 mois, sans effets secondaires inattendus venant contrebalancer ce bénéfice, a été jugée suffisante par l'EMA pour délivrer cette nouvelle AMM en Europe à l'association bevacizumab-capécitabine.

Cependant la question de la prédiction de réponse demeure entière et légitime et différentes pistes biologiques restaient d'actualité jusqu'il y a peu. Les premières hypothèses furent cliniques et reposaient sur l'impression d'une corrélation entre l'effi-

cacité et l'existence pendant le traitement d'une HTA [4] dans l'étude E2100. Malheureusement cette impression n'a pas été pas confirmée par d'autres études. Il y a quelques jours à l'ESMO, de nouvelles études concernant le dosage plasmatique du VEGF-A et l'efficacité du bevacizumab ont produit des résultats discordants. Si dans les études concernant le cancer du sein, de l'estomac et du pancréas, il existe un lien entre taux plasmatique de VEGF-A et impact du bevacizumab, cette relation n'est pas retrouvée chez les patients atteints de cancer colorectal ou de cancer rénal. Donc il faudra attendre...

À moins que la clinique ne rattrape la biologie ? Il semble en tout cas que deux sous-populations de cancers du sein bénéficient de façon plus claire de cette approche anti-angiogénique. Il s'agit des cancers HER2 positifs et des cancers dits triple négatifs. Pour les premiers, deux études présentées à l'ASCO ont confirmé la synergie entre trastuzumab et bevacizumab. L'étude HAX (Herceptin, Avastin et Xeloda), en première ligne métastatique, retrouve un taux de réponse de près de 73 % avec une médiane de PFS à 14,4 mois et plus de 95 % des patientes en vie après 1 an de traitement [5]. La combinaison classique de FEC100 suivi de docetaxel-trastuzumab associé au bevacizumab permet de retrouver un taux de pCR de 63,5 % dans une autre étude, en situation néoadjuvante dans le cancer du sein inflammatoire HER2 positif [6]. Nous attendons pour le SABCS 2011 les résultats de l'étude de phase III AVEREL qui évalue l'impact du bevacizumab en association avec le schéma docetaxel-trastuzumab en première ligne métastatique des cancers du sein HER2 positifs.

Pour le cancer du sein triple négatif, les

analyses en sous-groupe des essais néoadjuvants (Geparquinto [7] et NSABP B-40) [8] amènent des conclusions contradictoires en ce qui concerne l'impact du bevacizumab qui serait plus bénéfique pour les triple négatifs dans l'essai allemand et pour les cancers ayant des récepteurs hormonaux positifs dans l'essai nord-américain. L'analyse de la population triple négative de l'étude RIBBON 2 va dans le sens des conclusions de l'étude Geparquinto puisqu'il semble exister un impact en survie sans progression, mais également en survie globale dans cette population traitée en seconde ligne par une association de chimiothérapie avec le bevacizumab. Les résultats de l'étude BEATRICE en situation adjuvante dans cette même population triple négative sont attendus en 2013 au plus tôt. D'ici là nous avons, en tout cas en situation métastatique dans le cancer du sein, une seconde chimiothérapie associée au bevacizumab qui nous permet d'élargir les options stratégiques en première ligne.

Conflits d'intérêts : Roche

Références

1. Robert NJ, et al. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1252-60.
2. Miller K, et al. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2666-76.
3. Miles DW, et al. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3239-47.
4. Schneider BP, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4672-8. Erratum in : *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3070.
5. Tjulandin S, et al. ASCO 2011 : abst 571.
6. Viens P, et al. ASCO 2011 : abst 531.
7. Gerber B, et al. ASCO 2011 : abst 1006.
8. Bear HD, et al. ASCO 2011 : abst 1006.