

# Actualités bevacizumab dans les cancers bronchiques non à petites cellules

Eric Dansin

CLCC Oscar Lambret, Département de cancérologie générale, Lille

[e-dansin@o-lambret.fr](mailto:e-dansin@o-lambret.fr)

**L**e bevacizumab suscite toujours autant d'intérêt et de nombreux travaux intégrant cet anti-angiogénique ont été présentés lors de ce congrès de l'ESMO 2010.

## La méta-analyse bevacizumab

L'essai ECOG 4599 démontrait un bénéfice en SG à associer le bevacizumab (BVZ) à une chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel (12,3 vs 10,3 mois) [1]. L'essai AVAIL retrouvait un bénéfice en survie sans progression (SSP) mais non en survie globale (SG) [2]. Cette différence a engendré de nombreux commentaires portant sur la méthodologie, la caractéristique des patients, le type de chimiothérapie, etc. Dans ce contexte, une méta-analyse était fortement attendue.

Soria et Pignon (437P) ont présenté une telle méta-analyse reprenant l'ensemble des données publiées et portant sur 2 194 patients, qui démontre un bénéfice significatif en termes de SG et de SSP de la combinaison bevacizumab (BVZ) + chimiothérapie à base de platine avec une réduction des risques de décès de 10 % (HR 0,90,  $p = 0,03$ ) et de progression de 28 % (HR 0,72,  $p < 0,001$ ). Certaines caractéristiques histologiques et/ou cliniques (adénocarcinome, stade IIIIB, perte de poids  $\leq 5$  %) identifient les patients ayant un bénéfice en SG plus marqué. En revanche, il n'était pas mis en évidence d'interaction significative de l'âge, du sexe ni du PS sur la SG. Les effets secondaires spécifiques de cet anti-VEGF ressortent aussi avec incidence majorée de l'HTA, de la protéinurie et des événements hémorragiques.

## Tolérance et efficacité

## du bevacizumab. Enseignements des cohortes ARIES et SAIL

Les cohortes ARIES et SAIL représentent une source majeure de données sur la tolérance et l'efficacité du bevacizumab (BVZ) associé à la chimiothérapie en pratique courante. Plusieurs posters présentaient des résultats issus de ces études ayant inclus plusieurs milliers de patients (ARIES  $n = 1\ 970$ , SAIL  $n = 2\ 212$ ).

Fishbach (425P) rapportait les résultats d'efficacité en fonction du sexe retrouvés dans ARIES. Chez les 1 049 hommes inclus les SSP, SG et taux de survie à 1 an étaient respectivement de 6,2 mois, 11,8 mois et 49 %. Pour les 918 femmes incluses les résultats étaient de 6,9 mois, 15,3 mois et 59 %. Ces résultats apparaissent intéressants même en intégrant le pronostic féminin spontanément plus favorable. Enfin, il n'était pas constaté de différence en termes de complications hémorragiques en fonction du sexe. Les hémorragies (de tous types) et les hémoptysies sévères (gr 3-5) concernaient respectivement 4,1 % et 1,1 % des hommes et 2,9 % et 0,5 % des femmes. Brahmer (426P) étudiait l'efficacité du BVZ associé à la chimiothérapie en fonction de l'histologie. L'auteur retrouvait des résultats de survie comparables (SSP/SG) entre les adénocarcinomes ( $n = 1\ 361$ ), les carcinomes indifférenciés ( $n = 391$ ) et les carcinomes à grandes cellules ( $n = 87$ ) avec respectivement 6,8/13,7 mois, 6,3/12 mois et 6,1/11,2 mois. Cet auteur précisait également les caractéristiques radiologiques des lésions tumorales traitées avec localisation centrale dans 49 % et cavitation dans 15 % des cas. En dépit de ces aspects

potentiellement à risque le taux d'hémoptysies sévères était faible dans l'étude ARIES à 0,8 %.

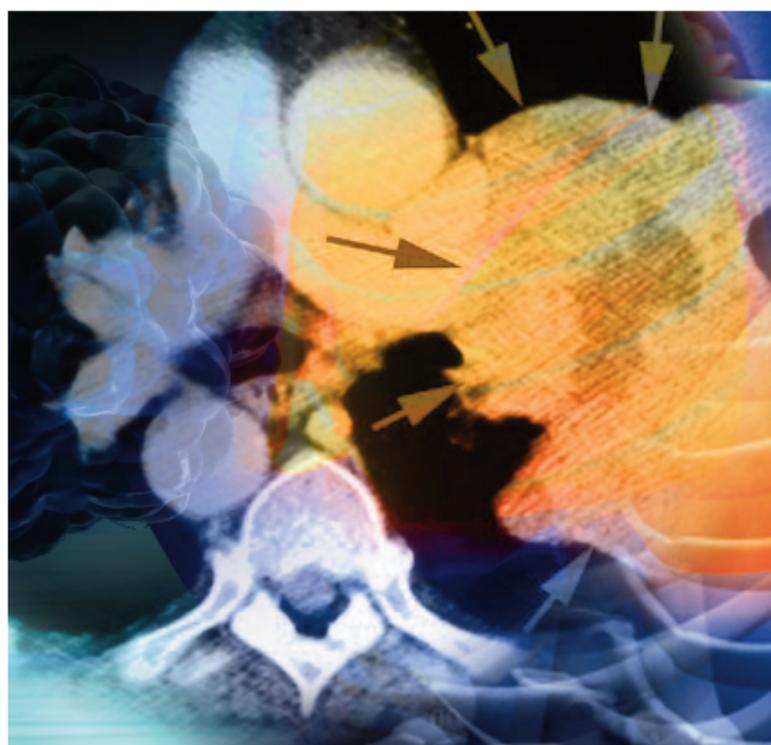
La sélection des patients éligibles à un traitement par BVZ repose sur plusieurs critères. Certains apparaissent relativement simples à recenser (histologie, antécédents, traitements concomitants) mais d'autres peuvent être plus difficiles à apprécier (quantification d'éventuelles hémoptysies, affirmation du contrôle tensionnel artériel, aspects radiologiques...). Sur la question de la topographie tumorale, l'analyse de Griesinger (429P) apporte des renseignements utiles sur la tolérance du BVZ. Cet auteur notait dans l'étude SAIL un taux de 0,7 % d'hémoptysies sévères pour les 578 (26 %) tumeurs centrales incluses, soit une incidence comparable à celle constatée dans le groupe des lésions périphériques ( $n = 1\ 633$ ).

Crino, premier auteur de la publication sur les résultats globaux de SAIL [3], détaillait les résultats de survie et les effets secondaires spécifiques du BVZ en fonction de la chimiothérapie associée (Crino 427P). Les résultats de survie (SG/SSP) apparaissent très proches que la chimiothérapie soit à base de cisplatine ( $n = 829$ ) ou de carboplatine ( $n = 1\ 087$ ) avec respectivement 14,7/7,8 mois et 14,3/7,6 mois. Crino montrait également que le type de chimiothérapie associée au BVZ (à base de cisplatine ou de carboplatine) n'influence pas la toxicité.

## Bevacizumab en maintenance : données rétrospectives et prospectives...

Chez les patients répondeurs ou stables après une induction par bevacizumab (BVZ) et chimiothérapie, le BVZ est normalement poursuivi jusqu'à progression et/ou intolérance (AMM). Toutefois, cette pratique fait l'objet de discussions. Plusieurs posters abordaient cette problématique.

Dansin (428P) présentait les résultats en termes de tolérance et de survie des patients ayant reçu une maintenance dans l'étude SAIL. Ces patients représentaient 60 % de l'effectif initial (1 332/2 211) et ne présentaient pas de caractéristiques cliniques particulières comparativement à l'effectif global. Le nombre médian de cures était de 11 avec 62 % des patients recevant plus de 10 cures. Chez ces patients traités par BVZ



en maintenance, le taux d'hémoptysies restait faible (0,5 %) et on notait 6,8 % d'HTA et 3,6 % de protéinurie (grade  $\geq 3$ ). La SG des patients traités en maintenance était de 18,8 mois. Ce résultat favorable du sous-groupe des patients ayant reçu une maintenance est à rapprocher de celui publié par Crino dans le rapport final sur SAIL. La SG était de 14,6 mois pour la population totale de SAIL [3].

L'analyse rétrospective de Ravelo (431P) retrouvait chez les patients ayant reçu du BVZ jusqu'à progression (BTP, n = 154) une survie (SSP/SG) largement supérieure à celle des patients pour lesquels le BVZ était arrêté en même temps que la chimiothérapie (no BTP, n = 249). Les SSP et SG des groupes BTP et no BTP étaient respectivement de 10,3/20,9 et 6,5/10,2 mois. Même si les biais méthodologiques empêchent de tirer toute conclusion formelle, ce travail suggère fortement l'intérêt du maintien de l'action anti-VEGF une fois la chimiothérapie terminée.

Cette question de la maintenance par BVZ seul ou combiné à un agent cytotoxique est au centre de l'essai AVAPERL dont les éléments préliminaires ont été présentés par Barlesi (430P). Après induction par cisplatine/pemetrexed/BVZ, les patients répondeurs ou stables seront randomisés entre une maintenance par BVZ ou BVZ/pemetrexed. Cette présentation préliminaire décrivait les 128 premières inclusions sur les 362 prévues. Le recrutement avance vite et la tolérance de ce schéma d'induction apparaît satisfaisante sans effet secondaire inattendu.

*Le texte original est propriété de Publiclin*

## **Références**

1. Sandler A, et al. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 2542-50.
2. Reck M, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1227-34.
3. Crinò L, et al. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 733-4