

# Y a-t-il un effet rebond après l'arrêt du bevacizumab ?

David Malka

Institut Gustave Roussy, Villejuif

<david.malka@igr.fr>

### La question

Des études précliniques ont suggéré une accélération de la croissance tumorale, localement et à distance (métastases), après l'arrêt de certains traitements anti-angiogéniques. On a notamment rapporté une néo-angiogenèse rapide (cependant réversible et n'excédant pas les niveaux

initiaux) après arrêt d'un traitement par l'axitinib, inhibiteur de tyrosine kinase oral (ITK) anti-VEGF-R, chez des souris transgéniques RIP-Tag2 [1]. D'autres études précliniques ont suggéré l'existence d'un phénomène de rebond (accélération de la croissance tumorale, augmentation de l'invasion locale ou métastatique) au cours d'un traitement par, ou après l'arrêt,

d'autres ITK anti-VEGF-R à visée anti-angiogénique [2, 3]. Ainsi, le traitement par sunitinib dans certains modèles de souris a entraîné un phénomène d'adaptation tumorale avec apparition d'un phénotype de tumeur plus agressif au cours du traitement [3] ; un traitement à court terme par sunitinib ou sorafenib a accéléré la diffusion métastatique et diminué la survie dans un autre modèle de souris [2]. Ces résultats précliniques ont soulevé une inquiétude sur la possibilité d'une accélération de l'évolution tumorale (survie sans progression ou survie globale plus courte, métastases plus agressives) après arrêt d'un traitement anti-angiogénique sans progression tumorale, tant dans la communauté scientifique [4] que parmi les autorités de santé. Néanmoins et jusqu'à l'étude que nous rapportons ici, on manquait de données sur l'impact, en pratique clinique, de l'arrêt d'un traitement anti-angiogénique, et notamment non pas d'un ITK anti-VEGF-R ou multicibles, mais du bevacizumab, anticorps monoclonal anti-VEGF.

**Tableau 1. Délai médian entre arrêt du traitement pour événements indésirables et progression tumorale ou décès.**

Étude	Patients inclus dans l'analyse	Délai médian (mois)	HR (IC 95%)
BO17705 (AVOREN, rein) <i>Interféron-<math>\alpha</math>2a + placebo</i>	14	2,6	0,58 (0,30-1,12)
<i>Interféron-<math>\alpha</math>2a + bevacizumab</i>	49	2,9	
BO17706 (AVITA, pancréas) <i>Gemcitabine-erlotinib + placebo</i>	53	1,5	0,79 (0,54-1,15)
<i>Gemcitabine-erlotinib + bevacizumab</i>	59	2,1	
BO17708 (AVADO, sein) <i>Docetaxel + placebo</i>	25	2,9	
<i>Docetaxel + bevacizumab 7,5 mg/kg</i>	20	6,9	0,44 (0,20-0,93)
<i>Docetaxel + bevacizumab 15 mg/kg</i>	27	6,1	0,51 (0,24-1,04)
NO16966 (cancer colorectal) <i>XELOX/FOLFOX + placebo</i>	142	4,3	1,11 (0,89-1,39)
<i>XELOX/FOLFOX + bevacizumab</i>	207	4,5	
AVF2107g (cancer colorectal) <i>IFL + placebo</i>	23	4,5	1,12 (0,61-2,05)
<i>IFL + bevacizumab</i>	27	6,4	
Analyse groupée <i>Placebo</i>	257 (269*)	3,0 (11,7*)	0,93 (0,94)* (0,79-1,10)
<i>Bevacizumab</i>	389 (415*)	4,0 (11,9*)	(0,77-1,14)*

\* Délai médian jusqu'au décès exclusivement.

HR : ratio de risque. IC : intervalle de confiance. IFL : irinotecan, 5-fluoro-uracile et leucovorine. XELOX : capécitabine plus oxaliplatine. FOLFOX : 5-fluoro-uracile, leucovorine et oxaliplatine.

### L'étude

Dans cette analyse rétrospective de cinq essais contrôlés randomisés de phase III comparant, en double aveugle, le bevacizumab à un placebo chez 4 205 patients atteints de cancer métastatique (rein, pancréas, sein, colorectum) [5], le délai médian entre l'arrêt du traitement pour événements indésirables (en absence de progression tumorale) et la progression tumorale ou le décès a été similaire dans les deux groupes, totalisant 646 patients (15 % de l'effectif étudié) (tableau 1). Les taux de mortalité, de 30 jours à 210 jours après l'arrêt du traitement, ont été similaires dans les groupes bevacizumab et placebo. Des résultats analogues ont été observés lorsque l'analyse incluait cette fois-ci tous les patients ayant arrêté le bevacizumab (ou le placebo) pour quelque raison que ce soit. Enfin, les modes de progression tumorale ont été semblables dans les deux groupes : il n'y a pas eu, notamment, plus de patients atteints de nouvelles lésions en cas de progression tumorale dans le groupe bevacizumab (584/1 027 soit 57 %) comparé au groupe placebo (632/1 082 soit 58 %) ; les sites de progression tumorale ont été semblables.

### Commentaires

Cette analyse groupée de cinq essais contrôlés randomisés ne semble donc pas confirmer cliniquement, avec le bevacizumab, les données précliniques

obtenues avec divers ITK anti-angiogéniques qui étaient en faveur d'un effet rebond.

La méta-analyse clinique a bien sûr des limites. Plusieurs des analyses effectuées ont inclus un petit nombre de patients, et la faible puissance statistique peut avoir contribué à l'absence de différence significative. En outre, les données ont été obtenues à partir de différentes études dans différentes indications, et les facteurs de confusion potentiels n'ont pas été recueillis de manière uniforme ; de sorte que les analyses n'ont pas été ajustées pour ces facteurs. En fait, cette analyse groupée repose en substance sur l'hypothèse qu'une éventuelle accélération de la progression tumorale après arrêt du traitement est due uniquement à un rebond de néo-angiogenèse, indépendant du type tumoral, de la chimiothérapie proposée, de l'âge, du sexe et des autres caractéristiques des patients. Des biais ne peuvent donc être exclus et cette analyse doit donc être considérée comme exploratoire plutôt que confirmatoire ou définitive. Toutefois, bien que l'analyse groupée ait porté sur des sous-groupes, parfois réduits, de patients non randomisés traités pour des cancers différents, ses résultats sont concordants avec ceux obtenus dans chacun des cinq essais pris individuellement, aucun ne suggérant une progression tumorale accélérée après l'arrêt du bevacizumab. Ces résultats sont en accord avec ceux récemment rapportés au cours de l'essai C-08 du NSABP en traitement adjuvant du cancer du côlon (FOLFOX ± bevacizumab), ne montrant aucune tendance à un risque accru de récurrence (ou de second cancer) ou à une plus grande agressivité des récurrences (survie médiane après récurrence, nombre de sites métastatiques) après arrêt du traitement dans le bras bevacizumab comparé au bras placebo [6].

## Références

1. Mancuso MR, *et al.* *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 2610-21.
2. Ebos JM, *et al.* *Cancer Cell* 2009 ; 15 : 232-9.
3. Pàez-Ribes M, *et al.* *Cancer Cell* 2009 ; 15 : 220-31.
4. Goldhirsch A, *et al.* *Ann Oncol* 2009 ; 20 : 1319-29.
5. Miles D, *et al.* *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 83-8.
6. Allegra CJ, *et al.* *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 11-6.