

Anti-angiogéniques et cancer bronchique, quelles précautions, quels patients ?

Éric Dansin, Charles Ferté

Département de cancérologie générale, Centre Oscar Lambret, Lille
e-dansin@o-lambret.fr

Les thérapies ciblées ont modifié la prise en charge des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) métastatiques. En 1^{re} ligne de traitement, un anticorps monoclonal anti-VEGF - le bevacizumab - a démontré un bénéfice en terme de survie. Les essais randomisés de phase III ECOG 4599 et AVAIL évaluaient respectivement chez 878 et 1 043 patients les combinaisons carboplatine/paclitaxel ou cisplatine/gemcitabine associées ou non au bevacizumab. L'essai ECOG 4599 retrouvait un bénéfice du bras expérimental en survie sans progression (SSP) et en survie globale (12,3 *versus* 10,3 mois - HR 0,79). L'essai AVAIL concluait en faveur du bras bevacizumab avec avantage significatif en SSP (6,7 mois *versus* 6,1 - HR 0,75). Les taux de réponse objective étaient également significativement supérieurs dans le bras bevacizumab des 2 essais [1, 2]. Ces résultats sont marquants à double titre : 1) ils démontrent l'amélioration de la survie des CBNPC dont le traitement comporte un anti-angiogénique ; 2) ils soulignent l'importance de la sélection des patients candidats à un tel traitement. La connaissance des conditions de développement des anti-angiogéniques et de leurs toxicités spécifiques conduit à sélectionner les candidats éligibles. Les questions portent donc sur le

type de patients à retenir et sur les précautions à prendre avant d'envisager un traitement anti-angiogénique.

Sélection selon l'histologie

L'essai initial de phase II du bevacizumab chez 99 patients de tout type histologique a été marqué par des hémoptysies fatales (n = 4) dans le sous-groupe histologique épidermoïde et en cas de tumeurs proximales [3]. Tenant compte de ces facteurs de risque, le développement ultérieur du bevacizumab a été mené principalement dans les CBNPC non épidermoïdes. L'histologie non épidermoïde représente le critère essentiel de sélection des patients.

Sélection selon les aspects radiocliniques

En plus de l'exclusion de la forme épidermoïde, il faut intégrer les données d'anamnèse clinique, de topographie et de morphologie lésionnelle dans la sélection des candidats. Les patients présentant des hémoptysies conséquentes et/ou des lésions envahissant les axes vasculaires principaux (artère pulmonaire, veine cave supérieure) et/ou trachéo-bronchiques proximaux doivent être exclus. La prise en compte dans les essais successifs de

ces précautions a permis de ramener le taux d'hémoptysies fatales de 6 % à 1 %. Dans l'essai AVAIL l'incidence des hémoptysies sévères n'est plus différente entre les bras thérapeutiques avec ou sans bevacizumab. Les critères radiologiques d'éligibilité à un traitement anti-angiogénique restent cependant délicats à préciser. Barlési a coordonné un groupe d'onco-pneumologues et de radiologues relisant les scanners de 150 patients (dont 30 ayant reçu du bevacizumab) présentant des tumeurs centrales. Dans 45 % des cas il existait un accord pour retenir une inéligibilité des patients à un traitement anti-angiogénique (contact artériel proximal sur plus de 180°, invasion trachéale ou des troncs souches). Certaines anomalies telles que les adénopathies médiastinales sans signes évidents de rupture capsulaire, les atélectasies, le contact avec les veines pulmonaires ou les artères pulmonaires segmentaires n'étaient pas retenus comme des critères d'inéligibilité évidente [4]. Ces situations renforcent l'intérêt des échanges avec les radiologues autour de reconstructions multiplanaires et de coupes coronales afin de statuer sur l'éligibilité du patient. L'existence préalable ou la survenue sous traitement d'une cavité tumorale représente un critère d'exclusion ou d'arrêt d'un anti-angiogénique. Sandler a

étudié rétrospectivement les facteurs de risque radiocliniques d'hémoptysies sévères (\geq grade 3) à partir de 2 essais prospectifs. Sur 878 patients issus d'un essai de phase III, il retrouvait seulement 7 cas d'hémoptysies sévères dont 6 survenant précocement sous bevacizumab (délai $<$ 5 mois). La localisation tumorale n'apparaissait pas comme facteur de risque d'hémoptysie sévère. En revanche, ce risque était lié à l'invasion bronchique et/ou à la présence d'une cavité tumorale préalable ou survenant sous bevacizumab [5]. Les études observationnelles de grande envergure ARIES et SAIL permettent de mieux cerner le risque hémorragique sous bevacizumab. Dans l'étude ARIES (1 031 patients sous chimiothérapie de 1^{re} ligne pour lésions non épidermoïdes métastatiques) Lynch retrouvait 0,8 % d'hémoptysies de grade 3-4 en dépit de facteurs radiocliniques *a priori* péjoratifs (42 % de tumeurs centrales, 18 % de tumeurs excavées, 45 % de tumeurs $>$ 4 cm) [6]. L'étude internationale de phase IV SAIL excluait les patients présentant des antécédents d'hémoptysie ou une invasion tumorale vasculaire patente. Dans cette étude ayant inclus plus de 2 000 patients le taux d'hémoptysie de grade 3-5 était de 1 % [7]. Même si des définitions plus objectives sont attendues, ces données attestent de la bonne tolérance du bevacizumab et du faible risque d'hémoptysie sévère si l'on exclut les patients présentant des tumeurs très invasives au niveau vasculaire et/ou trachéo-bronchique et/ou nécrosées.

Sélection selon les comorbidités cardio-rénales

Les anti-angiogéniques présentent des toxicités spécifiques (hypertension artérielle, protéinurie) dont la prise en compte est

nécessaire dans la sélection des patients potentiellement éligibles. Ainsi, les patients présentant une HTA préalable (\geq 150/100 mmHg à plusieurs mesures réalisées en conditions optimales) ne seraient pas candidats à un traitement anti-angiogénique. L'instauration et/ou le renforcement d'un traitement antihypertensif représente un préalable indispensable à l'administration de l'anti-angiogénique. Sous bevacizumab l'incidence de l'HTA de grade 3-4 (définie par la nécessité d'un renforcement d'un traitement antihypertensif antérieur ou la survenue de conséquences vitales de type crise hypertensive, accident vasculaire cérébral...) apparaît faible (6 % - 9 %) et dose-dépendante. La prise en charge optimale de l'HTA induite par un anti-angiogénique reste à définir [8]. La survenue d'une protéinurie est associée au traitement anti-angiogénique. Un contrôle préalable de la protéinurie par bandelette urinaire est donc nécessaire avant toute administration d'anti-angiogénique (contre-indication si +++ mais événement relativement rare). Sous traitement, la survenue d'une protéinurie de grade 3-4 ($>$ 3 g/24 heures) apparaît rare avec une incidence de 3 % dans l'essai ECOG 4599 et de 1 % dans l'essai AVAIL.

Sélection selon le site métastatique

De nombreux éléments sont concordants pour évoquer une bonne tolérance du bevacizumab au niveau cérébral. Les hémorragies cérébrales spontanées chez les patients cancéreux apparaissent faibles de l'ordre de 4 %. Ce risque apparaît légèrement augmenté mais de façon non significative chez les patients atteints de CBNPC porteurs de métastases cérébrales [9]. Une revue de la littérature sur les anti-angiogéniques et le risque hémorra-

gique cérébral (57 essais, 10 598 patients) confirme leur bonne tolérance même chez les patients atteints de métastases cérébrales [10]. Dans l'étude SAIL, sur près de 1 700 patients évaluables, il n'a été rapporté que 3 cas d'hémorragies cérébrales [11]. Ces données de tolérance du bevacizumab et son efficacité sur les tumeurs cérébrales primitives renforcent l'intérêt d'une évaluation prospective dans le CBNPC métastatique au niveau cérébral. L'essai Brain coordonné par Besse apportera des informations sur l'efficacité et la tolérance du bevacizumab administré soit en 1^{re} ligne en association avec une chimiothérapie, soit en 2^e ligne en association avec l'erlotinib chez les patients atteints de CBNPC non épidermoïde avec métastases cérébrales asymptomatiques non prétraitées. La tolérance du bevacizumab en cas de métastases cérébrales prétraitées a été confirmée par les essais ATLAS et PASSEPORT qui n'ont rapporté aucune hémorragie cérébrale. La prise en compte de ces données explique la modification récente des résumés des caractéristiques du produit (RCP) du bevacizumab dont la prescription est maintenant autorisée en cas de métastases cérébrales prétraitées ou non.

Sélection selon les facteurs de risques thrombo-emboliques

Dans une revue concernant différents types de cancers, Scappaticci rapporte sous bevacizumab une majoration du risque d'événements thrombo-emboliques artériels mais non du risque thrombo-embolique veineux [12]. Ce dernier point n'est pas confirmé dans la méta-analyse plus récente de Nalluri [13]. L'essai AVAIL ne retrouvait pas cette majoration du risque thrombo-embolique artériel et/ou

CBNPC non épidermoïdes présentant des contre-indications à un traitement anti-angiogénique



Nécrose et extension tumorale dans le tronc souche droit.



Lésion périphérique nécrosée.



Englobement complet de l'artère pulmonaire inférieure D.

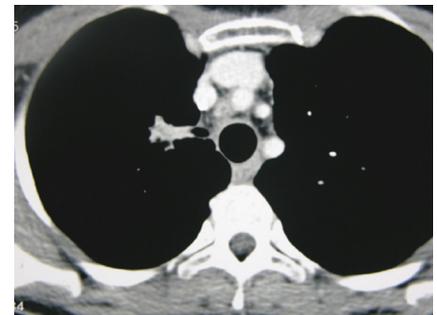
CBNPC non épidermoïdes sous traitement anti-angiogénique



Lésion proximale sans invasion vasculaire, adénopathie médiastinale (métastase vertébrale associée).

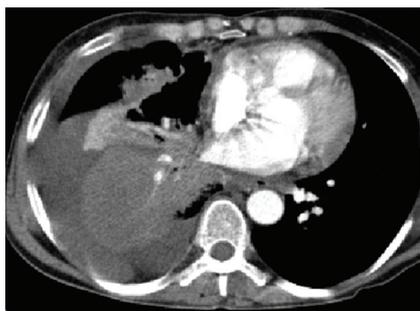


Cas A (avant traitement) : lésion proximale sans invasion vasculaire.

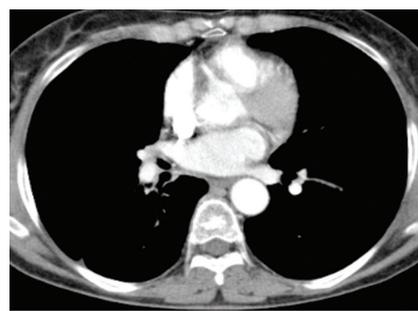


Cas A : réponse objective après 6 cures de cisplatine/gemcitabine/bevacizumab.

CBNPC non épidermoïdes sous traitement anti-angiogénique



Cas B (avant traitement) : contact vasculaire (veine pulmonaire) sans invasion évidente et atélectasie lobaire inférieure D.



Cas B : réponse objective après 6 cures de carboplatine/paclitaxel/bevacizumab.

veineux dans le bras bevacizumab. Il faut préciser que les patients aux antécédents thrombo-emboliques ou en cours de traitement anticoagulant (notamment aspirine > 325 mg/jour) étaient exclus.

En cas d'événement thrombotique veineux survenant sous bevacizumab un traitement anticoagulant peut être introduit sans interruption de l'anti-angiogénique. L'embolie pulmonaire représente toutefois une contre-indication au maintien du bevacizumab. Dans l'étude SAIL il n'a pas été constaté chez les patients sous anticoagulant et/ou sous traitement cardiovasculaire de majoration des complications hémorragiques sous bevacizumab [14].

Sélection selon l'état général (PS)

Les anti-angiogéniques ont été évalués chez les patients de PS 0-1. Une sélection des patients selon ce critère d'état général est nécessaire car il n'y a pas de données suffisantes pour envisager un tel traitement chez des patients de PS 2-3.

Sélection selon l'âge

Il n'y a pas de données prospectives disponibles sur les anti-angiogéniques dans le CBNPC métastatique du sujet âgé. L'analyse par Ramalingam du sous-groupe des patients de plus de 70 ans inclus dans l'essai ECOG 4599 (n = 224) indiquait l'absence de bénéfice de survie et une majoration de la toxicité [15]. Ces résultats défavorables au bevacizumab chez les patients de 70 ans peuvent être modulés par les données de l'étude SAIL qui ne constataient pas de majoration de la toxicité spécifique du bevacizumab entre les patients âgés de plus (n = 549) ou de moins de 65 ans (n = 1 459) [16].

Des études prospectives portant spécifiquement sur le sujet de plus de 70 ans de PS 0-1 éligibles aux anti-angiogéniques sont souhaitables.

Sélection selon des contextes particuliers

Les traitements anti-angiogéniques peuvent entraîner divers effets secondaires dont la connaissance sera utile au clinicien pour retenir ou non l'indication au traitement, informer son patient, anticiper voire gérer au mieux les conséquences. À ce titre on peut citer les complications de cicatrisation des plaies, les perforations intestinales, les risques de fistules trachéo-œsophagiennes en cas de radiothérapie médiastinale, l'insuffisance cardiaque congestive. Les anti-angiogéniques regroupent de nombreux agents dont les modes d'action sont différents (anticorps anti-ligand, anticorps anti-récepteur, inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase d'un ou plusieurs récepteurs de l'angiogenèse, agents multicibles...). Selon la molécule il peut être constaté des toxicités à type de rash, rhinite, diarrhée, hypothyroïdie. Il faut garder à l'esprit la rareté (0,1 %-3,5 %) des formes sévères de ces complications.

Conclusion

La connaissance des conditions du développement des anti-angiogéniques et notamment du principal d'entre eux, le bevacizumab, permet de retenir des critères de sélection du patient candidat potentiel à un tel traitement. Une sélection fondée sur l'histologie, la topographie et la morphologie lésionnelle, s'avère une étape initiale indispensable. La prise en compte des toxicités spécifiques des anti-angiogéniques représente aussi un moyen

de sélectionner les patients avec analyse de l'anamnèse, de la symptomatologie fonctionnelle, du PS, des comorbidités cardiovasculaires, des facteurs de risques hémorragiques et/ou thrombotiques et des traitements en cours. En appliquant une sélection sur l'histologie, le PS, les traitements en cours et les métastases cérébrales Somer retenait 34 patients (30 %) éligibles au bevacizumab sur une cohorte initiale de 116 patients atteints de CBNPC* [17]. L'évaluation du rapport risque/bénéfice des traitements anti-angiogéniques repose sur une approche rigoureuse et ouverte intégrant l'apport de ces thérapeutiques dans la prise en charge des CBNPC métastatiques non épidermoïdes.

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. Johnson DH, et al. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2184-91.
4. Barlesi F, et al. *Ann Oncol* 2008 ; 19 (Suppl. 8) : vii89-viii124.
5. Sandler AB, et al. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1405-12.
6. Lynch T, et al. *Ann Oncol* 2008 ; 19 (Suppl. 8) : viii89-viii124.
7. Pavlakis N, et al. *Ann Oncol* 2008 ; 19 (Suppl. 8) : viii89-viii124.
8. Izzedine H, et al. *Ann Oncol* 2009 ; 20 : 807-15.
9. Srivastava G, et al. *J Thorac Oncol* 2009 ; 4 : 333-7.
10. Carden CP, et al. *Neuro Oncol* 2008 ; 10 : 624-30.
11. Dansin E, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 (Suppl.) : abst 8085.
12. Scappaticci FA, et al. *J Natl Cancer Inst* 2007 ; 99 : 1232-9.
13. Nalluri SR, et al. *JAMA* 2008 ; 300 : 2277-85.
14. Griesinger F, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 (Suppl.) : abst 8049.
15. Ramalingam SS, et al. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 60-5.
16. Jager E, et al. *Ann Oncol* 2008 ; 19 (Suppl. 8) : viii89-viii124.
17. Somer RA, et al. *Clin Lung Cancer* 2008 ; 9 : 102-5.

* Depuis la rédaction de cet article, la contre-indication à l'usage du bevacizumab dans les métastases cérébrales a été levée