

Anti-angiogéniques dans le cancer du sein, ce second semestre 2014 permet-il de conclure ou relance-t-il le débat ?

Sandrine Richard¹, Joseph Gligorov^{1,2}

1 Service d'oncologie médicale, APHP Tenon, IUC-UPMC, Paris, France

2 Inserm U938, IUC-UPMC, Paris, France

<joseph.gligorov@tnn.aphp.fr>

Beaucoup de questions agitent la communauté oncologique autour de la place des anti-angiogéniques, en particulier du bévacicumab (le seul utilisable hors essais thérapeutiques) dans le cancer du sein. Le retrait de « l'approval FDA » aux USA pour le bévacicumab dans le cancer du sein métastatique [1] et celui de l'AMM européenne pour l'association bévacicumab - docetaxel en première ligne métastatique, alors que la même agence octroyait au même moment une nouvelle AMM dans la même indication, en association avec la capécitabine [2] n'aide pas à clarifier le débat. Une série de communications récentes lors des congrès de l'ASCO, l'ESMO et le SABCS et de la publication de recommandations internationales [3, 4], vient relancer ce débat.

Certains résultats sont assez clairs tout au moins en l'absence de nouvelles données biologiques, et permettent d'émettre une véritable hypothèse de travail clinique. Il s'agit des données en situation adjuvante.

L'étude ECOG E5103 [5], présentée par Miller à l'ASCO en juin 2014, avait inclus 5 000 patientes (HER2 négatives dont 1/3 triples-négatives) dans cet essai comportant trois bras de traitement (un bras contrôle de chimiothérapie standard anthracy-

cline – cyclophosphamide (AC) suivi de paclitaxel hebdomadaires, un premier bras expérimental avec la même chimiothérapie associée au bévacicumab pendant celle-ci, et un troisième bras identique au second mais avec poursuite du bévacicumab pour une durée totale de 1 an de traitement). Aucune différence de survie sans récurrence invasive ni de survie globale n'a été constatée, avec un recul médian de 47,5 mois. Les études BEATRICE [6, 7] (dans la population triple-négative) et BETH [8] (dans la population HER2 positive) sont également négatives (*tableau 1*). La conclusion est sans appel, il n'y a à ce jour aucun intérêt démontré à l'utilisation des anti-angiogéniques en situation adjuvante des cancers du sein et ceci quel que soit le sous-type moléculaire de cancers traités.

Il existe une autre situation, non métastatique, où la place du bévacicumab en association avec la chimiothérapie a été étudiée : c'est la situation néo-adjuvante ; dans cette situation, les résultats récents sont différents de la situation adjuvante (*tableau 2*). Il apparaît très clairement qu'il existe une relation entre l'adjonction de bévacicumab et la réponse histologique complète. Ce bénéfice semble plus important dans les groupes de

Tableau 1. Données d'utilisation du bévacizumab en situation adjuvante des cancers du sein.

Étude	Population	Schéma de l'étude	Résultats
ECOG E5103 [5] Recul médian de 47,5 mois	4 994 patientes HER2 négatives (64 % RO+) pN+ : 26 % Randomisation : 1:2:2	A : 4 AC + 4 pacli hebo vs. B : A + bev avec chimio vs. C : B avec bev maintenu pour une durée totale de 1 an	Pas de différence en survie sans récidive invasive (77 % vs. 76 % vs. 80 %) Pas de différence en survie globale (90 % vs. 86 % vs. 90 %)
BEATRICE [6, 7] Recul médian de 56 mois	2 591 patientes triple négatives pN+ : 37 % Randomisation : 1:1	A : chimio (anthra et/ou taxanes) 4 cycles minimum vs. B : A + bev pour une durée totale de 1 an débuté avec chimio	Pas de différence en survie sans récidive (77 % vs. 80 %) Pas de différence en survie globale (88 % vs. 88 %)
BETH [8] Recul médian de 38 mois	3 509 patientes HER2 positives (59 % RO+) pN+ : 52 % Randomisation : 1:1	A : TCH→H (1617) ou FEC→HT→H (140) vs. B : A + bev pour une durée totale de 1 an débuté avec chimio	Pas de différence en survie sans récidive (92 % vs. 92 %) Pas de différence en survie globale (96 % vs. 97 %)

tumeurs plus agressives : triples négatives, luminal avec une hormono-dépendance probablement moindre, et HER2 positives (dans ce dernier groupe, le bévacizumab perd toutefois de son intérêt devant les autres approches utilisant d'autres anti-HER2 en association avec le trastuzumab). Il est intéressant également de noter que le bénéfice en réponse pathologique complète (pCR) se retrouve dans les populations où il existe une relation plus claire entre l'obtention d'une pCR et la survie [9] ou en situation de maladie localement avancée ou inflammatoire. Enfin, cette relation est démontrée dans l'étude NSABP B40 où les patientes ayant reçu du bévacizumab ont un bénéfice en survie, plus particulièrement dans la population RO+. Eu égard aux recommandations actuelles de la FDA évoquant la possibilité d'enregistrer des médicaments en situation néoadjuvante dans le cancer du sein [10], il sera intéressant de voir si ces résultats changeront l'attitude de nos collègues nord-américains...

En situation métastatique dans le cancer du sein, l'utilisation du béva-

cizumab est donc limitée à la première ligne, associée au paclitaxel dans l'étude E2100 [20] ou à la capécitabine dans l'étude RIBBON-1 [21]. Toutefois, la durée d'administration du bévacizumab est plus longue que celle de la chimiothérapie du fait d'une toxicité cumulative limitante, amenant spontanément à l'utilisation prolongée du bévacizumab jusqu'à progression. L'étude TURANDOT a comparé ces deux stratégies d'association de chimiothérapie de première ligne, cherchant à démontrer une non-infériorité de l'association capécitabine-bévacizumab par rapport au paclitaxel-bévacizumab. L'objectif était d'offrir la possibilité d'un traitement moins toxique permettant peut-être une administration plus longue de la chimiothérapie avec le bévacizumab. Les conclusions de cette étude sont claires : l'association paclitaxel-bévacizumab est supérieure en ce qui concerne la survie sans progression et le taux de réponse à l'association capécitabine-bévacizumab [22]. En seconde ligne de chimiothérapie, l'étude RIBBON-2 a montré l'impact potentiel du bévacizumab sur la survie sans progression [23], et de façon

plus claire encore dans la population triple-négative en ce qui concerne notamment la survie globale, avec une survie médiane passant de 12,6 mois à 17,9 mois (HR : 0,624 [95 % CI : 0,39-1,007] ; p = 0,0534) [24].

L'ensemble de ces données a donc conduit à poser logiquement deux questions en situation métastatique :
– celle de l'optimisation de la maintenance avec le bévacizumab après initiation d'un traitement par taxane-bévacizumab ;
– et celle du traitement multi-ligne avec bévacizumab en situation métastatique.

Deux études récentes ont posé la question du traitement de maintenance après un traitement d'induction par l'association de taxanes et bévacizumab [25, 26].

L'étude AROBASE a été présentée à l'ASCO [25]. Il s'agit d'un essai de phase II qui devait inclure 186 patientes dans la phase de randomisation, posant la question de deux options de maintenance chez les patientes n'ayant pas progressé après 4 à 6 mois d'un traitement par taxanes et

Tableau 2. Données avec le bévacizumab en situation néo-adjuvante des cancers du sein.

Étude	Population	Schéma de l'étude	Résultats
Gepar Quinto [11, 12]	1 948 patientes HER2 négatives (65 % RO+) N+ : 60 % Randomisation : 1:1	A : 4 EC + 4 Doce vs. B : A + bev avec chimiothérapie	Amélioration de la pCR dans le sein et les ganglions (14,9 % vs. 18,4 %) surtout dans la population triple négative (32,9 % vs. 43,3 %)
NSABP B-40 [13, 14] Recul médian de 56 mois	1 206 patientes HER2 négatives (60 % RO+) N+ : 46 % Randomisation : 1:1	A : 4 (Doce vs. Doce + cape vs. Doce + gem) → 4 AC vs. B : A + bev avec chimiothérapie et poursuite 1 an (26 % n'en ont pas eu après la chirurgie)	Amélioration de la pCR dans le sein et les ganglions (23 % vs. 27,6 %) (NS) Bénéfice plus important dans les populations RO+ (11,1 % vs. 16,8 %) Amélioration de la survie sans récurrence (HR : 0,81) et de la survie globale dans le bras bévacizumab (HR : 0,70), surtout dans la population RO+
CALGB 40603 [15]	443 patientes Triple négatives	A : 12 pacli hebdo + 4 AC (dose-densité) vs. B : A + bev vs. C : A + carbo vs. D : A + bev + carbo	Amélioration de la pCR dans le sein avec le bev (48 % vs. 59 %) Amélioration de la pCR dans le sein avec le carbo (46 % vs. 60 %) Effet combiné des deux par rapport à une chimiothérapie standard (42 % vs. 67 %) Chacun des deux agents apporte un effet différent
ARTEMIS [16]	800 patientes HER2 négatives (67 % RO+) N+ : 52 % Randomisation : 1:1	A : 4 Doce + 4 FEC vs. B : A + bev pendant la chimiothérapie	Amélioration de la pCR dans le sein et les ganglions (17 % vs. 22 %) Bénéfice plus important dans la population RO- (Allred 0-2) (32 % vs. 44 %) et RO faible (Allred 3-5) (26 % vs. 52 %) que RO très positifs (Allred 6-8) (7 % vs. 6 %)
S0800 [17]	215 patientes HER2 négatives localement avancées (88 %) ou infl (12 %) (67 % RO+) Randomisation : 1:1	A : (4 Nab-P → 4 AC) vs. (4 AC → 4 Nab-P) vs. B : A + bev	Amélioration de la pCR dans le sein et les ganglions (21 % vs. 38 %) Différence plus marquée dans la population : - triple négative (28 % vs. 59 %) - localement avancée (22 % vs. 37 %) - inflammatoire (14 % vs. 30 %) (NS)
BEVERLY-2 [18]	52 patientes HER2 positives inflammatoires (35 % RO+)	4 FEC → 4 DT → T avec bevacizumab 1 an au total	pCR 63,5 %
AVATAXHER [19]	152 patientes HER2 positives (60 % RO+) Randomisation : 2:1	A : patientes répondeuses (PET-FDG) après 2 DT : poursuite idem à 6 cycles B : patientes non répondeuses (PET-FDG) après 2 DT : B1 : poursuite idem à 6 cycles vs. B2 : B1 + bev	pCR A : 53,6 % pCR B1 : 24 % pCR B2 : 43,8 %

Doce : docetaxel ; AC : anthracycline plus cyclophosphamide ; FEC : fluorouracile plus épirubicine plus cyclophosphamide ; gem : gemcitabine ; DT : docetaxel plus trastuzumab ; T : trastuzumab ; bev : bévacizumab ; pacli : paclitaxel ; Nab-P : Nab-paclitaxel + pegfilgrastim.

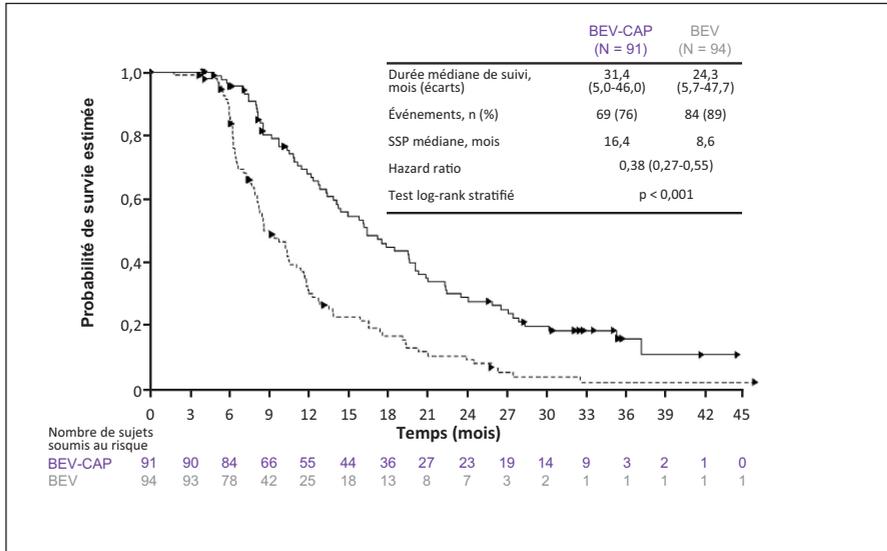


Figure 1. Survie sans progression depuis l’initiation de la première ligne de chimiothérapie (population en ITT).

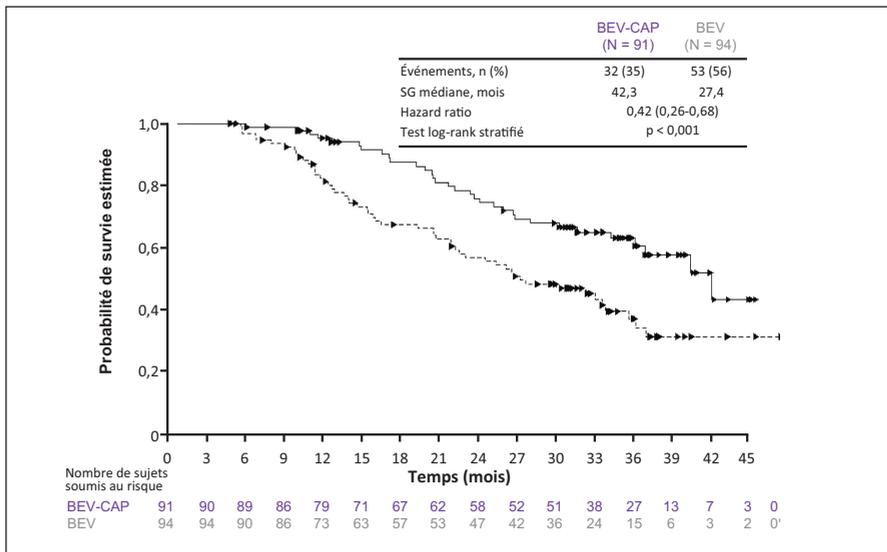


Figure 2. Survie globale depuis l’initiation de la première ligne de chimiothérapie (population en ITT).

bévacizumab. Les deux options de maintenance étaient la poursuite du même traitement et le passage à une association exémetane-bévacizumab. L’hypothèse principale était une augmentation de 40 % de survie sans progression à 6 mois pour le bras expérimental, amenant à un calcul théorique de patientes incluses à 186. Malheureusement, la première analyse intérimaire a conclu à l’impossibilité d’atteindre l’objectif principal et fina-

lement 114 patientes ont été incluses et analysées. Les survies sans progression sont identiques (7,8 mois vs. 8,1 mois pour la période de maintenance, et 12,3 mois vs. 12,5 mois pour la survie médiane depuis l’inclusion dans l’étude des patientes répondeuses). Il n’y a pas non plus de différence de qualité de vie, sachant que dans le bras de maintenance taxanes-bévacizumab la durée médiane d’administration des taxanes est de

2,3 mois et celle du bévacizumab de 6,3 mois. Une maintenance par exémetane n’améliore donc pas le bénéfice d’une maintenance réalisée dans les conditions actuelles pour les patientes traitées par taxanes-bévacizumab.

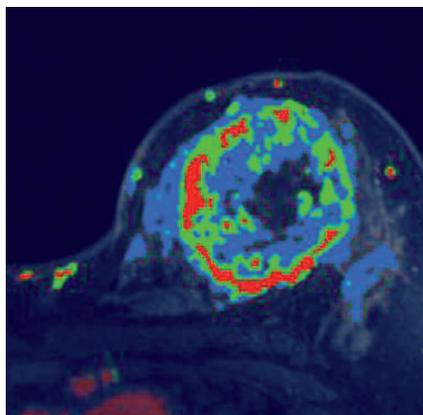
L’étude IMELDA a été présentée à l’ESMO et publiée dans *Lancet Oncology* [26], et avec des données actualisées de survie globale et de qualité de vie au SABCS [27, 28]. Il s’agit d’un essai de phase III qui devait inclure 290 patientes dans la phase de randomisation. La question posée était celle du choix entre deux options de maintenance chez les patientes n’ayant pas progressé après 3 à 6 cycles d’un traitement par docétaxel et bévacizumab. Les deux options de maintenance étaient soit la poursuite du bévacizumab seul, soit le passage à une association capécitabine-bévacizumab. L’hypothèse principale était un allongement de 30 % de la survie sans progression pour le bras expérimental. Le retrait de l’AMM du docétaxel-bévacizumab a contraint à l’arrêt des inclusions, alors que 185 patientes seulement avaient été incluses, faisant perdre de la puissance statistique à l’étude. Malgré cette limitation, l’étude est non seulement positive en survie sans progression (4,3 mois vs. 11,9 mois en ce qui concerne la période de maintenance (HR : 0,38 [95 % CI : 0,27-0,55] ; p < 0,001)) mais aussi pour la survie médiane depuis l’inclusion lorsqu’on intègre la période d’induction avec le docétaxel (8,6 mois vs. 16,4 mois (HR : 0,38 [95 % CI : 0,27-0,55] ; p < 0,001) (figure 1). Les résultats sont également positifs en survie globale (27,4 mois vs. 42,3 mois (HR : 0,42 [95 % CI : 0,26-0,68] ; p < 0,001) (figure 2). Il n’y a pas de différence de qualité de vie malgré la présence de 30 % de syndromes mains-pieds de grade 3 (dont 10 % imposant l’arrêt de la capécitabine) dans le bras capécitabine-bévacizumab : enfin,

les résultats de survie sans progression et de survie globale semblent bénéficier à tous les sous-groupes de l'étude (notamment RO positifs et négatifs).

La conclusion de ces deux études est donc qu'une maintenance par capécitabine-bévacizumab après une induction de 6 cycles par taxane-bévacizumab est l'option qui donne les meilleurs résultats de survie sans progression et de survie globale.

L'étude TANIA a également été présentée à l'ESMO et publiée dans *Lancet Oncology* [29]. Cette étude a été récemment actualisée au SABCS [30]. Elle a posé la question de la réintroduction du bévacizumab associé à la chimiothérapie en seconde ligne et au-delà, après une première ligne de chimiothérapie associée au bévacizumab. Près de 500 patientes ont été incluses dans cet essai ; la survie sans progression médiane était améliorée en seconde ligne passant de 4,2 mois à 6,3 mois (HR : 0,75 [95 % CI : 0,61-0,93], $p = 0,0068$). Cette amélioration modeste, mais comparable aux résultats de l'essai RIBBON-2 chez des patientes non pré-exposées au bévacizumab, est une information importante car elle permet de conclure que la pré-exposition au bévacizumab n'est pas un facteur de résistance à l'utilisation ultérieure du même médicament, voire des anti-angiogéniques en général. Ces résultats sont également identiques quel que soit le sous-groupe des patientes analysées.

Les études de maintenance et de traitement multi-ligne remettent sur le



devant de la scène la discussion de la meilleure utilisation des médicaments anti-angiogéniques dans le cancer du sein. Leur utilisation en situation métastatique ou de maladie en place est, de loin, plus pertinente que celle en situation adjuvante. Ces résultats devraient nous amener à mieux réfléchir l'utilisation de médicaments ciblant l'environnement tumoral au cours du processus métastatique et le « design » des essais thérapeutiques les évaluant. Les résultats de l'étude IMELDA sont probablement un élément futur à prendre en compte dans nos pratiques cliniques quotidiennes et dans la conception des futurs essais [31].

Liens d'intérêts : S. Richard déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article. J. Gligorov : Genentech.

Références

1. <http://www.fda.gov>
2. <http://www.ema.europa.eu>
3. Cardoso F, et al. *Ann Oncol* 2014 ; 25 : 1871-88.

4. Partridge AH, et al. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 3307-29.
5. Miller K, et al. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 (Suppl. 1) : abst. 500.
6. Cameron D, et al. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 933-42.
7. Bell HD, et al. *San Antonio Breast Cancer Symposium Proceedings* 2014 ; abst. PD2-1.
8. Slamon DJ, et al. *San Antonio Breast Cancer Symposium Proceedings* 2013 ; abst. S1-03.
9. Cortazar P, et al. *Lancet* 2014 ; 384 : 164-72.
10. Prowell TM, Pazdur R. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 2438-41.
11. von Minckwitz G, et al. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 299-309.
12. Gerber B, et al. *Ann Oncol* 2013 ; 24 : 2978-84.
13. Bear HD, et al. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 310-20.
14. Bear R, et al. *San Antonio Breast Cancer Symposium Proceedings* 2014 ; abst. PD2-2.
15. Sikov WM, et al. *San Antonio Breast Cancer Symposium Proceedings* 2013 ; abst. S5-01.
16. Earl HM, et al. *San Antonio Breast Cancer Symposium Proceedings* 2014 ; abst. PD2-3.
17. Nahleh ZA, et al. *San Antonio Breast Cancer Symposium Proceedings* 2014 ; abst. P3-11-16.
18. Pierga JY, et al. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 375-84.
19. Coudert B, et al. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 1493-502.
20. Miller K, et al. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2666-76.
21. Robert NJ, et al. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1252-60.
22. Lang I, et al. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : 125-33.
23. Brufsky AM, et al. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 4286-93.
24. Brufsky AM, et al. *Breast Cancer Res Treat* 2012.
25. Tredan O, et al. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 (Suppl. 1) : abst. 501.
26. Gligorov J, et al. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 1351-60.
27. Doval D, et al. *San Antonio Breast Cancer Symposium Proceedings* 2014 ; abst. P2-12-16.
28. Gligorov J, et al. *San Antonio Breast Cancer Symposium Proceedings* 2014 ; abst. P2-17-01.
29. von Minckwitz G, et al. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 1269-78.
30. Puglisi, et al. SABCS 2014.
31. Brufsky AM, et al. *Lancet Oncol* 2014.

• **Directeur de la publication :** Gilles Cahn
 • **Rédacteurs en chef :** Bernard Lévy, Jacques Robert
 • **Comité de rédaction :** Eric Dansin, Gaël Deplanque, Anne Floquet, Joseph Gligorov, David Malka
 • **John Libbey Eurotext :** 127, avenue de la République, 92120 Montrouge, France - Tél. : 01 46 73 06 60
 • **Secrétaire de rédaction :** Fanny Biancale • 4 numéros par an, Tarif France 40 €
 Autres tarifs : contacts@jle.com