Anti-angiogéniques en oncologie thoracique

Éric Dansin
Département de cancérologie générale, Centre Oscar Lambret, Lille, France
<e-dansin@o-lambret.fr>

Dans un congrès largement dominé, en ce qui concerne l'oncologie thoracique, par l'immunothérapie des CBNPC métastatiques et par les inhibiteurs des tyrosines kinases EGFR et/ou ALK de nouvelle génération, les anti-angiogéniques n'occupaient pas l'avant-scène. On peut cependant retenir des résultats très intéressants, avec des données portant à la fois sur des anti-angiogéniques connus mais évalués dans des domaines originaux, et sur de nouveaux agents anti-angiogéniques. A ce titre, on peut citer les résultats du bevacizumab et du sunitinib rapportés respectivement dans les CBNPC mutés au niveau du gène *EGFR* et les carcinomes thymiques, ou encore ceux du ramucirumab et du nintedanib. La sélection (quasiment exhaustive) ci-dessous résume ces données cliniques récentes.

Bevacizumab/erlotinib et mutations de l'EGFR (essai JO25587) : vers un nouveau standard de 1re ligne ?

(Kato, abst 8005)

La prise en charge des CBNPC métastatiques avec mutations activatrices d'EGFR repose en 1re intention sur les TKI anti-EGFR. Au-delà de la problématique du choix du TKI (de

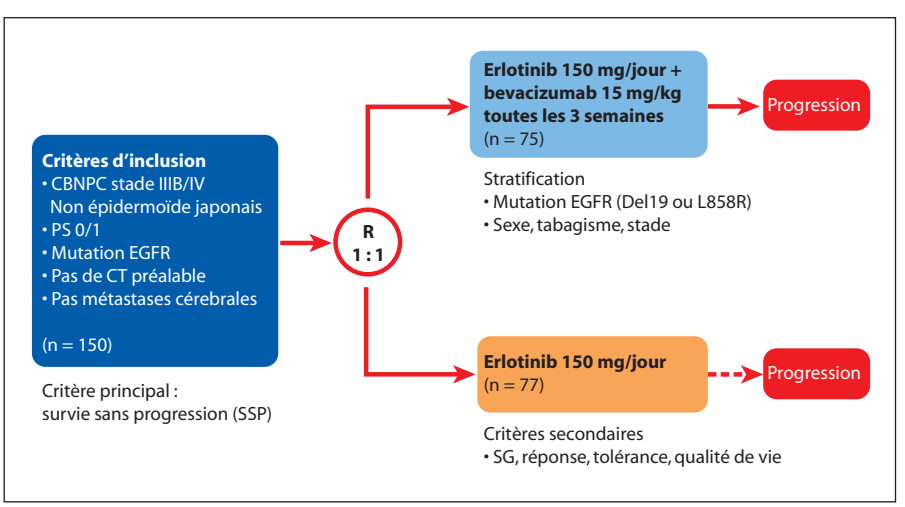

Figure 1. Bevacizumab et erlotinib dans les EGFR mutés : schéma de l'essai. (Kato, abst 8005)

Tableau 1. Caractéristiques des patients (Kato, abst 8005)

		Erlotinib/Bevacizumab (n = 75)	Erlotinib (n = 77)
Âge	Median (ans)	67	67
	< 75 ans	63 (84 %)	62 (81 %)
	≥ 75 ans	12(16 %)	15(19 %)
Sexe	Homme	30 (40 %)	26 (34 %)
	Femme	45 (60 %)	51 (66 %)
Statut tabagique	Non fumeurs	42 (56 %)	45 (59 %)
	Ex petit fumeur	9 (12 %)	6 (8 %)
	Fumeur actif	24 (32 %)	26 (33 %)
PS	0	43 (57 %)	41 (53 %)
	1	32 (43 %)	36 (47 %)
Histologie	Adénocarcinome	74 (99 %)	76 (99 %)
	Autre	1 (1 %)	1 (1 %)
Stade	IIIB	1 (1 %)	0 (0 %)
	IV	60 (80 %)	62 (81 %)
	Rechute après résection	14(19 %)	15(19 %)
***EGFR* type de mutation**	Exon 19 deletion	40 (53 %)	40 (52 %)
	Exon 21 L858R	35 (47 %)	37 (48 %)

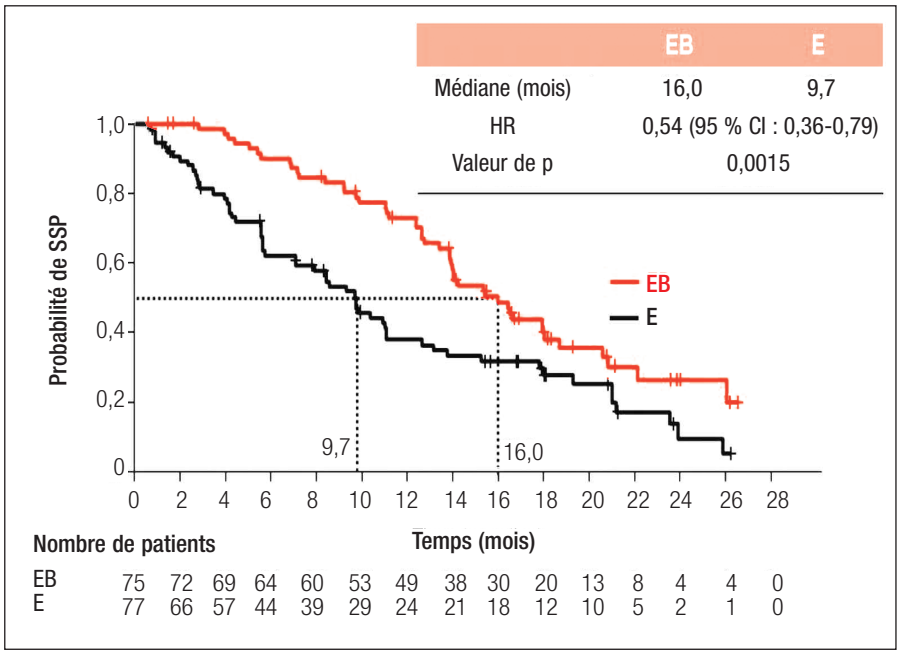

Figure 2. Bevacizumab et erlotinib dans les EGFR mutés : survie sans progression. (Kato, abst 8005)

quelle génération ?), une équipe japonaise soulève la question de la combinaison d'un TKI anti-EGFR et d'un anti-angiogénique (en l'occurrence erlotinib et bevacizumab). Des données *in vitro* portant sur les interactions entre les voies oncogéniques issues de l'activation des gènes HER1-4 et l'angiogenèse, ainsi que des résultats précliniques, fondent cette approche thérapeutique originale et astucieuse (Baty F, *et al. PLoS ONE* 2013). Dans cet essai de phase II, Kato *et al.* randomisaient en 1re ligne 150 patients atteints de CBNPC non épidermoïdes présentant une mutation de l'EGFR. Le premier bras comportait erlotinib (150 mg/j) et bevacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines) (bras EB, n = 75) ; le deuxième bras comportait uniquement l'erlotinib (150 mg/j) jusqu'à progression (bras E, n = 77) (*figure 1*). L'objectif principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant. Les caractéristiques cliniques (sexe, âge, stade) et moléculaires (type de mutations EGFR) étaient bien équilibrées entre les 2 bras (*tableau 1*). La médiane de SSP était significativement améliorée dans le bras associant erlotinib et bevacizumab comparativement au bras contrôle (E) avec respectivement 16 versus 9,7 mois (HR 0,54, p = 0,0015) (*figure 2*). En cas de délétion de l'exon 19, les données de SSP étaient de 18 mois pour le bras EB et de 10,3 mois

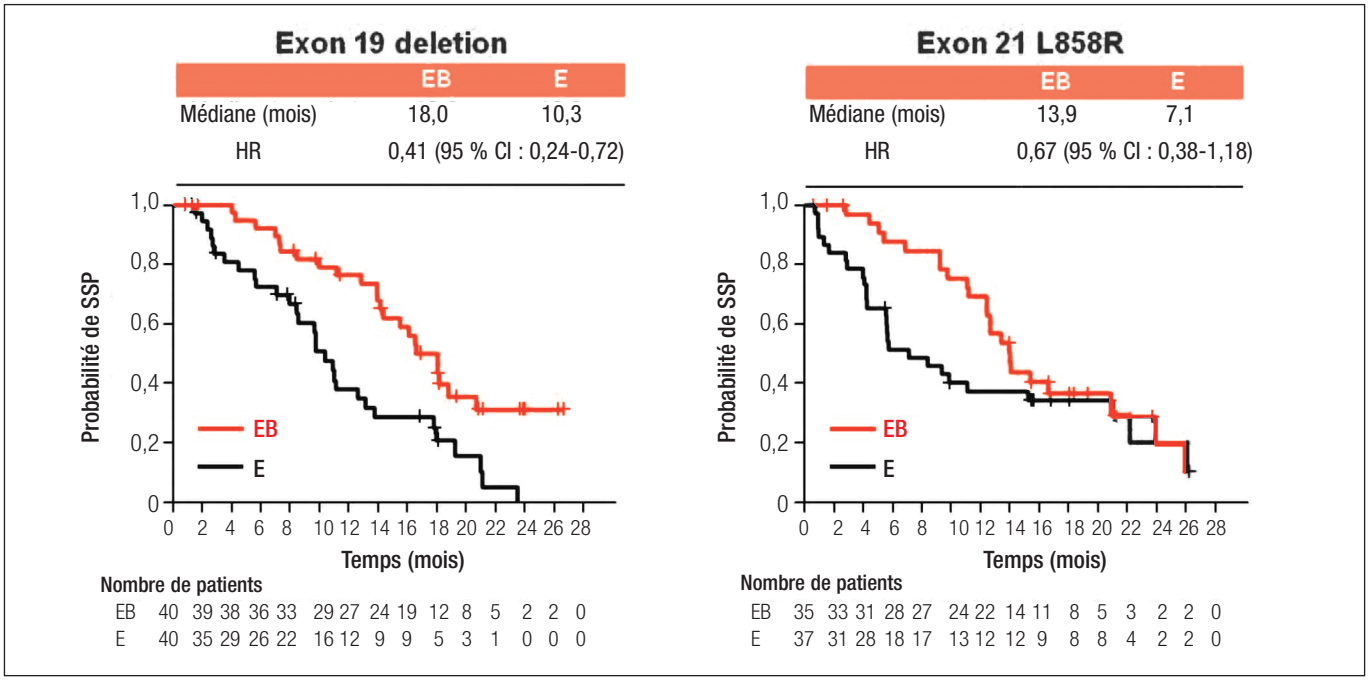

Figure 3. Bevacizumab et erlotinib dans les EGFR mutés : survie sans progression. (Kato, abst 8005)

pour le bras E (HR 0,41). Pour les mutations L858R, on notait respectivement, pour les bras EB et B, des médianes de SSP de 13,9 et 7,1 mois (HR 0,67) (*figure 3*). Les taux de réponse objective étaient de 69 % (bras EB) et 64 % (bras E). Les toxicités de grade 3-4 à type de rash, HTA et saignements étaient plus fréquents dans le bras EB, avec respectivement des incidences de 25 % *vs.* 20 %, de 60 % *vs.* 10 %, et de 2,7 % *vs.* 0 %. À noter 5 cas de pneumopathies interstitielles (sans différence entre les 2 bras de traitement) et l'arrêt du bevacizumab pour effets secondaires chez 41 % des patients. Ces résultats apparaissent très intéressants et cohérents avec des données récentes sur les TKI anti-EGFR en 1re ligne (*figure 4*). Ils justifient l'essai de phase III ACCRU en cours incluant aussi des patients caucasiens et appellent aussi à une évaluation médico-économique. Allons-nous vers un changement potentiel d'algorithme de 1re ligne où le TKI anti-EGFR serait d'emblée combiné au bevacizumab ? Ce dernier sera-t-il maintenu à progression avec une chimiothérapie ? Affaire à suivre avec une attention toute particulière, vu les enjeux…

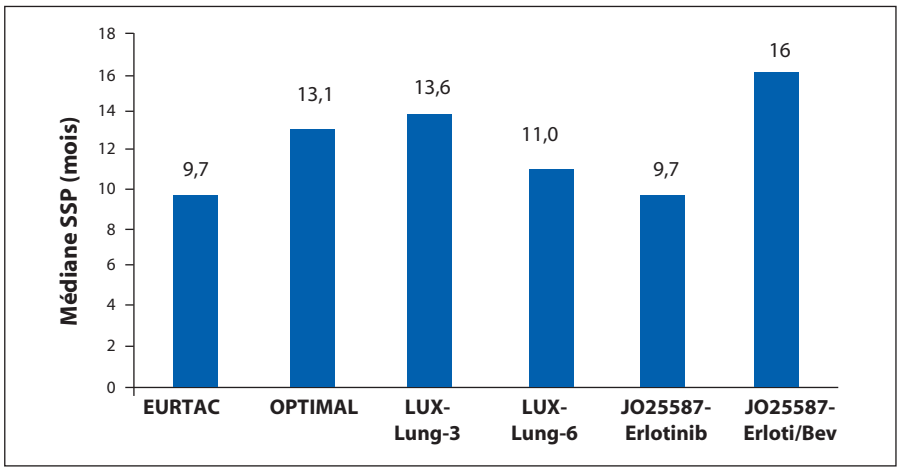

Figure 4. TKI-EGFR en 1re ligne, résultats de SSP (2011-2014).

Sunitinib en « switch maintenance » dans le CBNPC métastatique : résultats d'un essai de phase III

(Socinski, abst 8040)

Même si la maintenance de continuation apparaît maintenant une stratégie bien acceptée, il persiste une base rationnelle pour l'introduction précoce, chez les patients non progressifs, d'un agent non utilisé lors de l'induction (« switch maintenance »). Dans cette perspective, Socinski *et al.* présentaient les résultats de l'es-

sai CALGB 3067 de phase III évaluant le suninitib (n = 106) versus placebo (n = 104) après 4 cycles de chimiothérapie de 1re ligne. À signaler la présence de bevacizumab dans le schéma d'induction chez 22 % des patients inclus, avec arrêt de cet agent lors de la maintenance. L'essai est positif avec démonstration d'un bénéfice significatif en SSP (objectif principal) en faveur du sunitinib sur le placebo avec respectivement 4,3 versus 2,8 mois (HR 0,59, p = 0,0008). Ce bénéfice était maintenu, que l'histologie soit de type épidermoïde ou non. En revanche, il n'y avait pas de différence significative de survie globale : sunitinib : 11,7 mois et placebo : 11,2 mois). Les toxicités sévères (grade 3-4) étaient bien entendu plus marquées dans le bras sunitinib avec spécifiquement HTA (8 %), rash (11 %) et stomatite (11 %). Un essai certes positif, mais dans lequel la balance bénéfice/risque n'apparaît pas optimale. Il est peu probable que cet essai permette au sunitinib d'intégrer les algorithmes actuels de la maintenance dans le CBNPC.

Ramucirumab et docetaxel en 2e ligne des CBNPC métastatiques (essai REVEL) : résultats de ce nouvel agent anti-VEGFR2

(Pérol, abst LBA 8006)

Les options thérapeutiques en 2e ligne dans le CBNPC restent très limitées (docetaxel, erlotinib, pemetrexed) et ce depuis de nombreuses années. L'arrivée, dans cette situation clinique critique, d'un nouvel agent est donc à scruter avec intérêt. Pérol *et al.* rapportaient les résultats de l'essai REVEL évaluant le ramucirumab, premier représentant de cette nouvelle classe thérapeutique d'anticorps anti-VEGFR2. Cet anti-angiogénique était ou non associé au docetaxel dans cet essai de phase III. La survie globale était l'objectif principal. Les critères d'inclusion permettaient de recruter les CBNPC métastatiques quelle que soit leur histologie, ayant progressé après une 1re ligne à base de platine. Un traitement antérieur par bevacizumab était accepté. Le ramucirumab était administré en IV à raison de 10 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à progression ou intolérance. 1 253 patients ont été inclus, répartis entre le bras expérimental (docetaxel + ramucirumab, n = 628) et le bras contrôle (docetaxel + placebo, n = 625). Dans chaque bras on notait que 14 % des patients avaient reçu un traitement antérieur par bevacizumab. Les résultats étaient en faveur du ramucirumab en termes de réponse objective (22,9 % *vs.* 13,6 %, p < 0,001), SSP (4,5 *vs.* 3 mois, HR 0,762, p < 0,0001) et survie globale (10,5 *vs.* 9,1 mois, HR 0,857, p = 0,0235) (*figure 5*). Ce bénéfice significatif se retrouvait aussi dans le sous-groupe des CBNPC épidermoïdes. Un recours aux traitements systémiques ultérieurs bien équilibré entre les 2 bras (45,4 % *vs.* 48,3 %) contribuait à la robustesse du bénéfice de survie globale en faveur du ramucirumab. Les toxicités de grade ≥ 3 consistaient principalement en une neutropénie (48,8 % *vs.* 39,8 % respectivement dans le bras expérimental et le bras contrôle), neutropénie fébrile (15,9 % *vs.* 10 %), fatigue (14 % *vs.* 10,5 %) et HTA (5,6 % *vs.* 2,1 %). Le taux de toxicité fatale était comparable dans les 2 bras (5,4 % *vs.* 5,7 %). L'incidence des hémoptysies sévères (grade ≥ 3) était similaire dans les 2 bras en population totale avec 1,6 % et 1,1 % sans majoration dans le sous-groupe des lésions épidermoïdes. Ce résultat significativement positif mais quantitativement faible a été discuté ; cependant, dans le contexte difficile de la 2e ligne, une pertinence clinique peut lui être reconnue. Avec cet essai REVEL, l'algorithme de la 2e ligne risque bien d'être enfin modifié, au moins en ce qui concerne les CBNPC épidermoïdes. En effet, pour les lésions non-épidermoïdes, la place du ramucirumab reste à préciser si la stratégie multi-

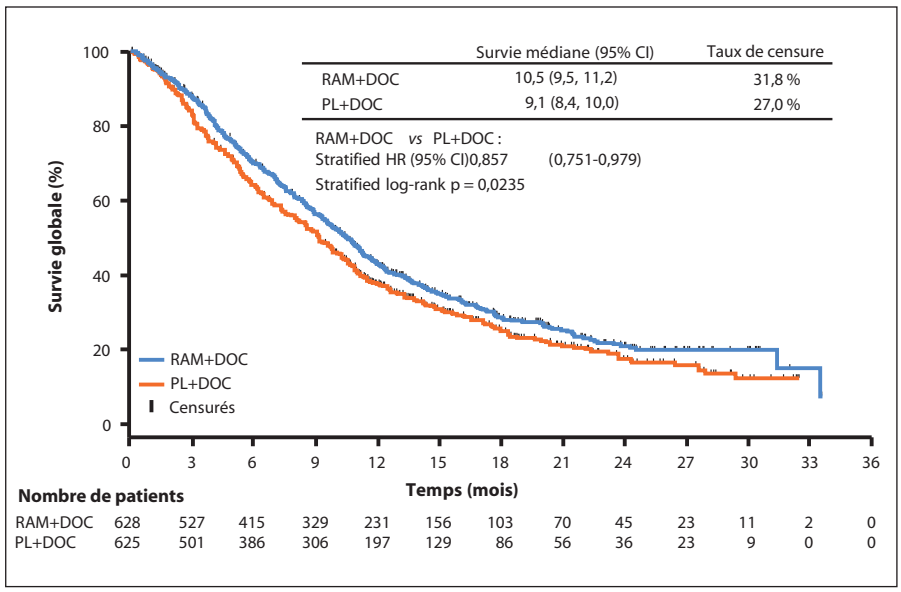

Figure 5. Essai REVEL : résultats de survie globale (Pérol LBA8006).

ligne du bevacizumab s'avère efficace ou si le nintedanib se positionne aussi en 2e ligne.

Bevacizumab et nitroglycérine en patch : pas d'explosion… du bénéfice ! (Dingemans, abst 8089)

Un poster au titre intriguant attirait l'attention. Sachant que la nitroglycérine augmente le flux sanguin (ce qui pourrait améliorer la délivrance de la chimiothérapie au site tumoral) et inhibe HIF-1α, régulateur majeur de l'hypoxie impliqué dans la croissance tumorale, cette équipe néerlandaise a monté un essai de phase II randomisant en 1re ligne 223 patients métastatiques entre paclitaxel + carboplatine, avec ou sans nitroglycérine en patch… Il n'y avait aucune différence de réponse, SSP et survie globale entre les 2 bras… Une idée potentiellement explosive qui ne fera pas de bruit…

Tolérance du nintedanib : toxicité spécifique faible et histologie-dépendante… (Reck, abst 8100)

L'essai de phase III LUME-Lung 1 (docetaxel +/- nintedanib) en 2e ligne des CBNPC métastatiques de toute histologie a montré une tendance à l'amélioration de la survie globale en faveur du nintedanib. Cette amélioration n'était toutefois significative que pour les adénocarcinomes (Reck *et al. Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 143-55). Dans ce poster les auteurs rapportaient la toxicité anti-angiogénique spécifique, globale et en fonction de l'histologie, du nintedanib. L'incidence de toxicité de grade ≥ 3 était faible : avec respectivement, pour le nintedanib et le placebo, 2,3 % *vs.* 1,9 % d'hémorragies et 0,6 % *vs.* 0,2 % d'HTA. Elle s'avérait aussi histologie-dépendante. En effet, les hémorragies étaient plus marquées pour le nintedanib que pour le placebo dans les lésions épidermoïdes (tous grades : 17,1 % *vs.* 10,8 % - grade ≥ 3 : 2,9 % *vs.* 2,6 %) que pour les lésions adénocarcinomateuses (tous grades : 10,9 % *vs.* 11,1 % - grade ≥ 3 : 1,2 % *vs.* 1,5 %).

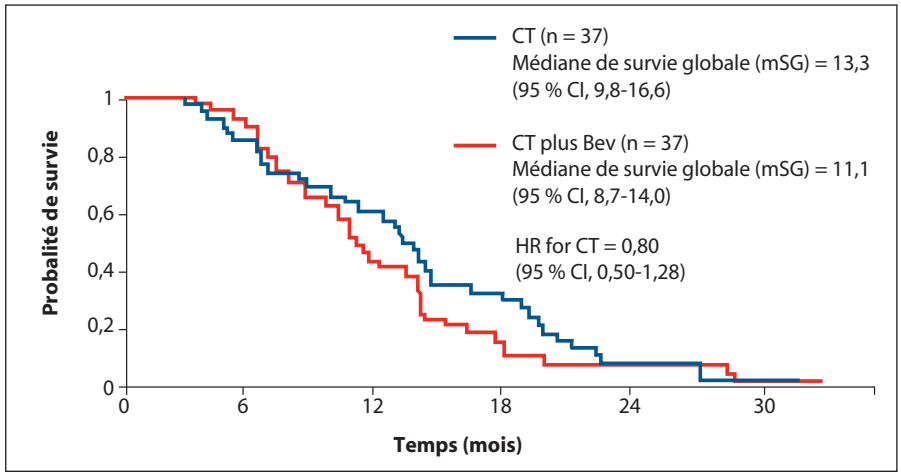

Figure 6. Essai IFCT 0802 (chimio+/-bevacizumab) : survie globale (Pujol 7505).

Bevacizumab en induction dans les stades III résécables : essai de phase II encourageant (Lizasa, abst 7542)

La stratégie optimale de prise en charge des stades III reste débattue, avec les partisans de la résection d'emblée suivie d'une chimiothérapie adjuvante et ceux de la séquence inverse avec chimiothérapie d'induction. Les avantages de la chimiothérapie préopératoire portent sur la meilleure observance du traitement, la détermination de la chimiosensibilité et la réduction potentielle de résection. Il faut cependant reconnaître une majoration de la morbi-mortalité post-opératoire (surtout en cas de pneumonectomie) et l'absence de supériorité démontrée de cette option stratégique sur l'approche adjuvante. Par ailleurs, dans les cancers bronchiques métastatiques, les essais évaluant l'adjonction de bevacizumab à la chimiothérapie ont mis en évidence une amélioration des taux de réponse. Dans ce contexte, l'évaluation d'une stratégie d'induction avec le bevacizumab combiné à une chimiothérapie apparaît pertinente. Les équipes du *Tokyo Cooperative Oncology Group* ont mené ce travail avec une phase II évaluant en préopératoire bevacizumab + carboplatine + paclitaxel dans les carcinomes non-épidermoïdes de stades III résécables. Les patients bénéficiaient d'un *staging* N préopératoire par EBUS et/ou TEP. Le protocole consistait en 2 cycles de bevacizumab + carboplatine + paclitaxel complétés par un troisième cycle de carboplatine + paclitaxel. Vingt-quatre patients ont été inclus (20 au stade IIIA et 4 au stade IIIB). La chimiothérapie d'induction prévue a pu être complètement administrée dans 86 % des cas. Le taux de réponse était de 62,5 %. On notait 16 cas de

Tableau 2. Thérapies ciblées dans les tumeurs thymiques

Agent Auteur/Abstract	Mécanisme	N (histologie)	Résultats
Milciclib Besse 7526	Inhibiteur tyrosine kinase multicible & anti CDK1,2,4,6	49 (B3 et carcinome thymique)	RO : 7 % (2/28 évaluables) mSSP : 8 mois
Sunitinib Thomas 7525	Anti-angiogénique inhibiteur tyrosine kinase multicible	24 (carcinome thymique)	RO : 26 % (6/23 évaluables) mSSP : 7 mois
Everolimus Zucali 7526	Inhibiteur mTOR	50 (19 carcinomes thymiques)	RO : 20 % (10/50) mSSP : 6 mois (carcinome)

neutropénie de grade 3-4, mais un seul cas de neutropénie fébrile. Les résections étaient complètes dans 20 cas (83 %). Les auteurs ne décrivaient pas de complications périopératoires sévères. Sur le plan histologique, les auteurs rapportaient 15 réponses mineures, une seule réponse complète et 6 cas de *downstaging* N dont 4 cas de pN0. Ces résultats issus d'une petite série illustrent surtout la faisabilité de cette association bevacizumab et chimiothérapie en induction. Une étape utile mais non suffisante pour modifier dès à présent nos pratiques.

Sunitinib et carcinomes thymiques : une option thérapeutique de 2e ligne (Thomas, abst 7525)

La surexpression (80 %) et les mutations (8 %) de KIT observées dans les carcinomes thymiques justifient l'évaluation du sunitinib, inhibiteurs de VEGFR et KIT, dans cette lésion. Thomas *et al.* rapportaient les résultats d'un essai de phase II mené chez 24 patients atteints de carcinome thymique et 16 patients atteints de thymome ayant progressé après au moins un traitement à base de platine. Le sunitinib était administré à 50 mg/j pendant 4 semaines sur 6. Dans le groupe des carcinomes thymiques, le taux de réponse était de 26 % et la survie globale de 16,3 mois. Les résultats du sunitinib dans les thymomes étaient mauvais, avec seulement 6 % de réponses. La réponse n'était pas corrélée avec la présence de mutations de KIT. À côté d'autres thérapies ciblées comme l'everolimus ou le milciclib, dont les résultats ont aussi été présentés lors de cet ASCO 2014 (*tableau 2*), l'intérêt du sunitinib se confirme dans les carcinomes thymiques et se limite à ceux-ci.

Bevacizumab et cancer à petites cellules : résultat négatif de l'essai IFCT-0802 (Pujol, abst 7505)

Peut-on essayer de modifier l'effroyable pronostic des CPC métastatiques ? Il faut saluer la détermination de l'IFCT d'avoir voulu relever le pari tant les avancées significatives sont rares dans cette pathologie où la combinaison cisplatine + etoposide reste la pièce maîtresse (mais faible) du traitement. Il s'agissait d'un essai de phase II/III randomisant les patients répondeurs après 2 cycles d'induction entre 4 cycles complémentaires associés ou non au bevacizumab. Cent quarante-sept patients ont été inclus et 74 patients ont pu être randomisés (37 patients par bras). Il n'y avait pas de différence en termes de survie sans progression ou de survie globale avec respectivement 5,5 *vs.* 5,3 mois et 13,3 *vs.* 11,1 mois (*figure 6*). Une piste potentielle qui se ferme et une attente d'avancées thérapeutiques qui demeure intacte…

Liens d'intérêts : L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.