



Bevacizumab et inhibiteurs EGFR dans les CBNPC EGFR mutés

Éric Dansin

Département de cancérologie générale, Centre Oscar Lambret, Lille, France

<e-dansin@o-lambret.fr>

Le congrès de l'ASCO 2014 avait été marqué, entre autres événements, par la présentation de Kato portant sur l'association bevacizumab et erlotinib dans les CBNPC EGFR mutés (voir *VEGF Actu* n° 36). Cet essai a depuis fait l'objet d'une publication dans *Lancet Oncology* [1] (figure 1). À l'ESMO trois posters d'équipes asiatiques portaient également sur cette thématique. Kimura *et al.* [2] ont présenté un essai de phase II évaluant chez 32 patients atteints d'adénocarcinomes bronchiques EGFR mutés l'association en 1^{re} ligne de carboplatine (AUC 6), pemetrexed (500 mg/m²), bevacizumab (15 mg/kg). Une maintenance par pemetrexed et bevacizumab était prévue. Les auteurs signalent un taux de réponse objective de 51,7 % et de contrôle de la maladie de 100 %. Ce résultat remarquable était obtenu au prix d'une toxicité somme toute acceptable, regroupant neutropénie (grade 3-4 : 46,7 %), anémie (grade 3 : 20 %), thrombopénie (grade 3-4 : 20 %) et diarrhée (grade 3 : 6,7 %). Il n'y avait pas de décès toxique. Nogami *et al.* [3] ont rapporté les résultats d'un autre essai asiatique de phase II OLCSG 1001 évaluant en 1^{re} ligne le bevacizumab, associé cette fois au gefitinib, chez des patients atteints de CBNPC porteurs d'une mutation de l'EGFR. Les 42 patients inclus ont été traités par gefitinib à la dose standard de 250 mg/j associé au bevacizumab 15 mg/kg toutes les 3 semaines. On notait un âge médian de 73 ans, assez élevé pour cette population de patients EGFR mutés, avec 60 % de femmes,

Tableau 1. Essais sur le bevacizumab dans les CBNPC EGFR mutés.

Auteur (abstract)	Agent(s) associé(s) au bevacizumab	Ligne	N	RO % (DCR %)	SSP (mois)	SG (mois)
Seto (<i>Lancet Oncol</i> 2014)	Erlotinib	1 ^{re}	75	69 (99)	16	np
Kimura (1291P)	Carbo/Pem puis Pem	1 ^{re} puis maintenance	32	52 (100)	np	np
Nogami (1285P)	Gefitinib	1 ^{re}	42	74	14,4	np
Otsuka (1286P)	Erlotinib (n = 19/21)	À progression (rechallenge)	21	10 (95)	3,6	13,5

Pem : pemetrexed ; carbo : carboplatine ; DCR : taux de contrôle de la maladie ; SSP : survie sans progression ; SG : survie globale ; np : non précisé.

75 % de patients de PS 0-1 et 79 % de stades métastatiques. Les mutations de l'EGFR portaient sur les exons 19 (del, 57 % des patients), 21 (L858R, 38 % des patients), 18 (G719A, 2,5 % des patients). Avec un taux de survie sans progression (SSP) à 1 an de 56,7 % les auteurs concluaient que leur objectif principal n'avait pas été atteint. La médiane de SSP de 14,4 mois apparaît toutefois prometteuse, car supérieure à celle observée dans les essais avec TKI-EGFR en monothérapie (IPASS, EURTAC, OPTIMAL, LUX Lung 3, etc.). Il existe une différence significative d'évolution selon le type de mutation avec une SSP de 18 mois pour les patients avec une délétion de l'exon 19 et de 9,4 mois pour les mutations L858R ($p = 0,006$). Le taux de réponse objective était de 73,8 % et la médiane de survie globale non atteinte. Les toxicités sévères incluaient cytolysse (19 %), HTA (17 %), rash (14 %), protéinurie (7 % de grade 3) et perforation digestive (3 % de grade 4). Il n'y avait pas de

décès toxique. Otsuka *et al.* [4] ont soulevé la question de la place du bevacizumab dans le contexte de résistances acquises sous TKI-EGFR. Dans cette situation, il a déjà été montré qu'une réintroduction d'un TKI-EGFR (*rechallenge* des Anglo-saxons) peut s'avérer utile dans le contrôle de la maladie (20 %-30 %). Les auteurs ont rapporté une étude rétrospective portant sur 21 patients EGFR mutés devenus résistants après traitement par différents EGFR-TKI et ayant bénéficié secondairement de la réintroduction d'un TKI-EGFR (principalement l'erlotinib) associé au bevacizumab. Les taux de réponse et de contrôle de la maladie étaient respectivement de 9,5 % et 95 %. Les médianes de SSP et de SG étaient respectivement de 3,6 et 13,5 mois. Chez les 6 patients dont les nouvelles biopsies à progression démontraient l'existence d'une mutation T790M, les résultats étaient de 0 % pour la réponse, 3,6 mois pour la SSP, et 15,1 mois pour la SG. Ces résultats n'étaient

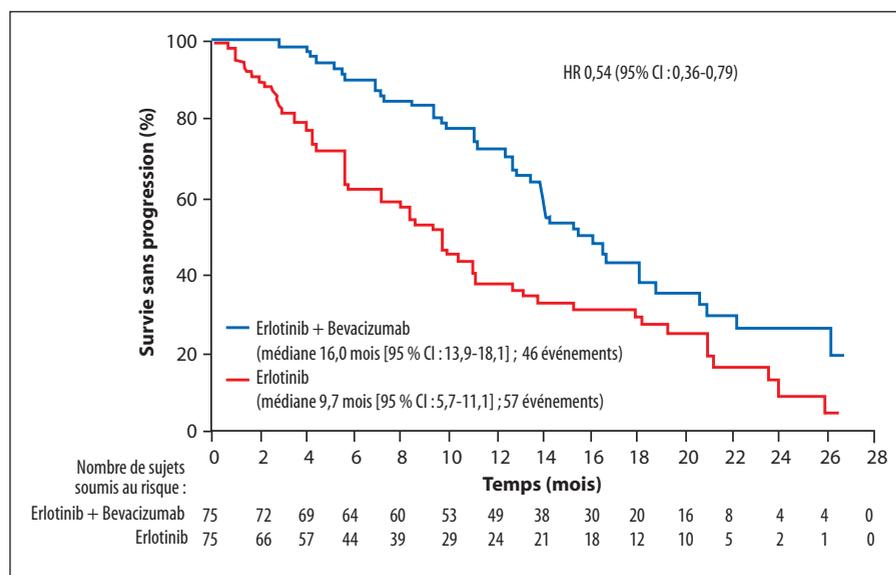


Figure 1. CBNPC EGFR mutés : courbes de survie sans progression de l'essai bevacizumab/erlotinib vs erlotinib seul. Setot *et al. Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 1236-44.

pas statistiquement différents de ceux observés en l'absence de mutation T790M, avec respectivement 13 % de réponses, une SSP de 4,1 mois et une SG de 13,5 mois. Lors du *rechallenge* par TKI-EGFR et bevacizumab, l'action du bevacizumab n'apparaît donc pas dépendante du mécanisme de résistance acquise par émergence de la mutation T790M.

Globalement, les résultats de ces essais montrent la place potentielle du bevacizumab en association avec la chimiothérapie ou un inhibiteur TKI-EGFR dans les CBNPC avec mutations activatrices de l'EGFR, en 1^{re} ligne et/ou lors de la progression. Ces données sont certes préliminaires (nombre faible de patients inclus, informations manquantes sur la survie globale et les traitements ultérieurs), mais elles sont convergentes en termes d'efficacité. Ces résultats pèseront probablement sur les algorithmes thérapeutiques des CBNPC mutés qui, jusqu'à présent, privilégient plutôt

les stratégies séquentielles (TKI-EGFR puis chimiothérapie ou l'inverse) sur les combinaisons de traitements (TKI-EGFR puis chimiothérapie avec bevacizumab continu) (tableau 1).

À la quête du biomarqueur idéal

Les résultats de ABIGAIL, essai de phase II, montrent que le taux plasmatique initial de VEGF-A a une valeur pronostique mais aucune valeur prédictive de l'efficacité du bevacizumab dans le CBNPC. Il en est de même pour tous les autres paramètres biologiques évalués, tels que les taux de VEGFR-1/VEGFR-2, du *basic fibroblast growth factor*, de la E-sélectine, de l'*intercellular adhesion molecule-1*, et du *placental growth factor* [5, 6]. Rothschild *et al.* [7] ont évalué prospectivement la mesure du taux de VEGF dans le cadre de l'essai multicentrique SAKK 19/09. Cet essai enrôlait 77 patients chimio-naïfs atteints

de CBNPC non épidermoïdes EGFR sauvages. Les patients recevaient 4 cures de platine/pemetrexed/bevacizumab 7,5 mg/kg, puis une maintenance mixte par pemetrexed/bevacizumab jusqu'à progression. Des dosages de VEGF plasmatique étaient réalisés de façon centralisée. Chez 71 des 77 patients (92 %), il était possible de mesurer un taux plasmatique de VEGF (valeur moyenne de 74,9 pg/mL, médiane à 47,5 pg/mL, valeurs extrêmes : 3,55 et 310 pg/mL). Cinquante patients étaient classés comme présentant un taux faible de VEGF et 21 patients étaient classés en taux élevés. Un taux élevé de VEGF était significativement associé à une SSP et à une survie globale plus courtes, respectivement 4,1 vs. 8,3 mois ($p = 0,0015$) et 8,7 vs. 17,5 mois ($p = 0,0041$). En revanche, il n'y avait aucune corrélation entre un taux élevé de VEGF de référence et la réponse au bevacizumab sous chimiothérapie associée. La valeur pronostique du VEGF se trouve encore une fois confirmée mais cet essai ne lui accorde aucune valeur prédictive. La recherche du Graal se poursuit...

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

Références

1. Seto T, *et al. Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 1236-44.
2. Kimura T, *et al. Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 4) : abst 1291P.
3. Nogami N, *et al. Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 4) : abst 1285P.
4. Otsuka K, *et al. Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 4) : abst 1286P.
5. Mok T, *et al. J Thorac Oncol* 2014 ; 9 : 848-55.
6. Pallaud C, *et al. Lung Cancer* 2014 ; 86 : 67-72.
7. Rothschild SI, *et al. Ann Oncol* 2014 ; 25 (Suppl. 4) : abst 195P.