

ECCO News

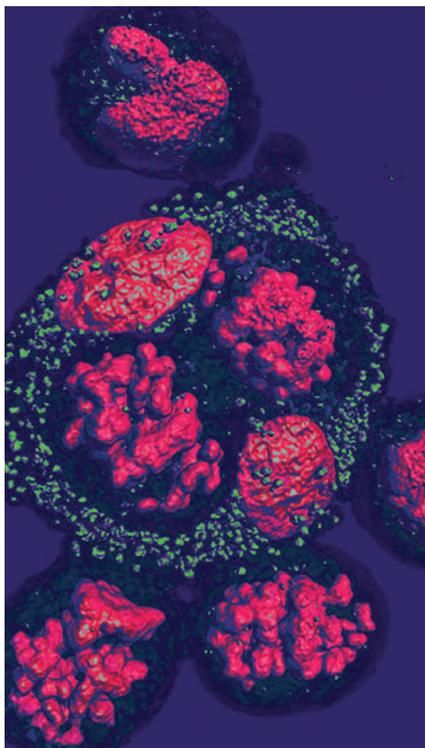
Jacques Robert

Université de Bordeaux et Institut Bergonié, Bordeaux

<robert@bergonie.org>

Une place toujours large est donnée aux agents anti-angiogènes dans les congrès d'oncologie clinique ; le congrès de l'ECCO en septembre dernier à Stockholm n'a pas failli à la règle et nous a apporté une ample moisson de données nouvelles. Sans doute l'orientation de ces présentations est-elle en train d'évoluer : on ne cherche plus seulement à évaluer l'apport d'un anti-angiogène, anticorps anti-VEGF ou inhibiteur de tyrosine kinase anti-VEGF-R, mais de comprendre pourquoi l'apport est bénéfique, et surtout d'identifier des facteurs prédictifs de réponse à ces agents, facteurs qui nous font toujours cruellement défaut et dont la quête s'apparente à celle du Graal... Sur le plan clinique, les résultats d'efficacité de l'étude AVAPERL ont été présentés en communication orale [LBA#34] et deux posters ont présenté les données de tolérance et de qualité de vie. Cette étude visait à évaluer l'apport du bevacizumab au traitement de maintenance des cancers du poumon non à petites cellules (et non épidermoïdes) après un traitement de 1^{re} ligne par l'association cisplatine – pemetrexed – bevacizumab, et son investigateur principal était Fabrice Barlesi, de Marseille. Sur les 376 patients qui avaient reçu 4 cycles de cette association, les 253 patients n'ayant pas progressé (67 %) ont été randomisés entre deux modalités de traitement de maintenance : une monothérapie standard par bevacizumab ou une association bevacizumab-pemetrexed. Ils ont reçu ce traitement jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. L'objectif principal était la survie sans progression (SSP), en prenant comme point de départ le début du traitement de 1^{re} ligne. Cet objectif a été atteint, avec une médiane de 10,2 mois dans le bras expérimental contre 6,6 mois dans le bras standard. Les données de survie globale sont encore préliminaires ; cependant elles sont en faveur du bras expérimental pour le moment, avec une réduction de 25 % du risque de décès.

Quant aux posters, le premier [#9112] évaluait la tolérance du bras bevacizumab + pemetrexed par rapport à celle du bevacizumab seul sur 244 patients engagés dans un traitement de maintenance. Les effets indésirables sévères étaient plus



nombreux dans le bras associant pemetrexed et bevacizumab (20 %) que dans le bras bevacizumab seul (13 %), dominés par les pneumonies dans le premier bras et par les embolies pulmonaires dans le second. Le second poster [#9076] évaluait la qualité de vie des patients à l'aide d'un questionnaire proposé tous les deux cycles de traitement et retourné par 73 à 82 % des patients. Dans cette étude intérimaire, une tendance en faveur du bevacizumab seul par rapport à l'association bevacizumab – pemetrexed se dégage.

Dans le cancer du sein métastatique, une étude française conduite par Xavier Pivot [#5051] a comparé rétrospectivement docetaxel et paclitaxel dans leur association avec le bevacizumab en première ligne, dans une série de 217 patientes traitées de 2006 à 2010 : les deux taxanes ont montré une efficacité et une tolérance comparables. Toujours dans le cancer du sein métastaté, une étude grecque fort

intéressante [#5049] a comparé, dans une petite série de patientes, l'efficacité de l'association bevacizumab – taxane chez les patientes porteuses de métastases cutanées et sur celles n'en ayant pas développé. Chez les premières, un taux de réponses objectives de 93 % mérite d'être souligné ; les cancers métastasant au niveau cutané pourraient constituer une « niche » exquisément sensible aux agents anti-angiogènes.

Deux grands types de marqueurs d'activité des agents anti-angiogènes sont recherchés : les marqueurs circulants (VEGF, récepteurs solubles) et les marqueurs pharmacogénétiques. Dans la première catégorie, il avait été observé antérieurement que les taux élevés de VEGF-A pouvaient prédire le bénéfice en survie sans progression des cancers du sein métastatiques (étude AVADO) ; d'autres localisations ont été étudiées et les résultats ont été présentés à l'ESMO. Citons une étude multicentrique sur les cancers du pancréas métastatiques présentée oralement par Eric van Cutsem [#803], étude ancillaire de l'étude AVITA qui évaluait le rôle du bevacizumab ajouté à une chimiothérapie associant gemcitabine et erlotinib, ainsi qu'une étude multicentrique sur les cancers gastriques présentée en poster, étude ancillaire de l'essai AVAGAST qui évaluait le rôle du bevacizumab ajouté à une chimiothérapie associant cisplatine et capecitabine. Dans les deux cas, une concentration plasmatique pré-thérapeutique élevée en VEGF-A est associée à un bénéfice en survie dans le bras contenant le bevacizumab, survie sans progression et survie globale. Une nouvelle technique de dosage du VEGF-A a été élaborée et testée sur les prélèvements plasmatiques des patients des différents essais de phase III où bevacizumab a été évalué en addition à la chimiothérapie [#804] : dans les cancers métastatiques du sein (AVADO), du pancréas (AVITA) et de l'estomac (AVAGAST), le caractère prédictif de la concentration pré-thérapeutique du VEGF-A est confirmé ; cependant, ce caractère prédictif n'est pas retrouvé dans les cancers métastatiques du côlon-rectum (AVF2107g), du rein (AVOREN) et du poumon non à petites cellules (AVAIL).

En ce qui concerne les polymorphismes, plusieurs travaux passionnants également : un travail [#1414] a identifié un total de 158 SNP dans 1 346 échantillons d'ADN obtenus de patients traités dans les essais d'association du bevacizumab à la chimiothérapie dans les diverses localisations mentionnées ci-dessus ; ont émergé un polymorphisme intronique du gène *EPAS1* (codant pour une protéine endothéliale de réponse à l'hypoxie) qui semble avoir une valeur pronostique car il est associé à la survie sans progression chez les patients recevant ou non du bevacizumab ; en revanche, un polymorphisme du promoteur du gène *VEGF-A* et un autre dans un intron du gène *KDR* (*VEGF-R2*) ont une valeur prédictive, car ils ne sont associés à la survie sans progression que chez les patients ayant reçu du bevacizumab. Dans ces mêmes séries de patients, décidément exploitées à fond, un autre travail [#1412] a recherché l'association entre polymorphismes et survenue d'une hypertension ; une dizaine de SNP ont passé un premier filtre de $p < 0,05$, mais n'ont pas franchi le seuil de significativité pour tests multiples : il faudra donc surveiller ces pistes dans des études plus larges.

Mais quels que soient les marqueurs recherchés dans ces études, et quelle que soit la significativité des associations observées, on ne peut les utiliser pour sélectionner les patients en vue d'un traitement par anti-angiogène : même si un traitement est plus efficace sur un groupe de patients que sur un autre, on ne peut priver les patients du second groupe d'un traitement qui conserve des chances d'apporter un bénéfice individuel de survie... Un marqueur conditionnant une prescription doit pouvoir mieux faire !

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

Les résumés de l'ECCO16 – ESMO36 – ESTRO30 sont cités par leur numéro. On peut aisément les retrouver sur le site de l'ECCO : http://new.ecco-org.eu/ecco_content/2011StockholmAbstractbook/index.html